

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**TERAPIA FOCAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA:
RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y FUNCIONALES
A CORTO Y MEDIO PLAZO**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

Cristina Álvarez Garrido

Tutor:

Dr. Juan Luis Casanova Ramón-Borja

Valencia, a 11 de mayo de 2021

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor el Dr. Juan Luis Casanova Ramón Borja, tanto por su dedicación y esfuerzo, como por su calidad personal y profesional para que este trabajo de fin de grado haya podido llevarse a cabo. Al Servicio de Urología de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), fuente de los datos primarios del estudio y por ofrecerme la oportunidad de todo lo aprendido y la ayuda brindada, a Juan Manuel Mascarós Martínez.

A mis padres, Miguel Ángel y M^a Cristina, por el apoyo incondicional, la paciencia y el cariño, no sólo durante la realización de este trabajo, sino durante la carrera y todas las etapas de mi vida, sin los cuales no habría podido llegar a donde estoy hoy. A mi hermana, por ser uno de mis pilares fundamentales, por apostar por mí siempre y por terminar esta etapa tan importante de nuestra vida juntas.

A la Universidad Católica de Valencia (UCV) por haberme dado la gran oportunidad de cumplir mi sueño.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Anatomía de la próstata.....	4
2.2. Epidemiología. Factores de riesgo	5
2.3. Histología	6
2.4. Sistemas de clasificación.....	6
2.4.1. Clasificación TNM.....	7
2.4.2. Clasificación Gleason y grado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)	8
2.5. Evaluación Diagnóstica.....	9
2.5.1. Cribado poblacional y diagnóstico precoz	9
2.5.2. Diagnóstico clínico.....	9
2.5.3. Diagnóstico histopatológico: Biopsia de próstata	10
2.6. Estratificación del riesgo y elección del tratamiento inicial	13
2.6.1. Grupos de riesgo	14
2.6.2. Esperanza de vida y estado de salud	14
2.7. Tratamiento conservador: vigilancia activa	15
2.8. Tratamiento radical	17
2.8.1. Prostatectomía radical	17
2.8.2. Radioterapia	19
2.9. Terapia focal.....	21
2.9.1. Crioterapia.....	25
2.9.2. Electroporación irreversible (IRE)	26
2.9.3. Terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD).....	27
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	29
4. HIPÓTESIS.....	30
5. OBJETIVOS	30
5.1. Objetivo principal.....	30
5.2. Objetivos secundarios	30
6. MATERIAL Y MÉTODOS	31
6.1. Entorno del estudio	31
6.2. Diseño del estudio	31
6.3. Población y muestra	32
6.3.1. Criterios de inclusión y exclusión de Crioterapia	32
6.3.2. Criterios de inclusión y exclusión de IRE.....	33
6.3.3. Criterios de inclusión y exclusión de Tookad	34

6.4. Protocolos de seguimiento	35
6.4.1. Crioterapia.....	35
6.4.2. IRE	35
6.4.3. Tookad.....	36
6.5. Variables y fuentes de información.....	36
6.6. Técnica quirúrgica.....	38
6.6.1. Crioterapia.....	39
6.6.2. IRE	39
6.6.3. Tookad.....	40
6.7. Métodos y análisis estadísticos	41
6.8. Búsqueda bibliográfica.....	41
6.9. Consideraciones éticas	42
7. RESULTADOS.....	43
7.1. Datos generales de la muestra	43
7.2. Descriptivo de variables según el tipo de terapia focal.....	44
7.2.1. Edad al diagnóstico y al tratamiento	44
7.2.2. PSA y volumen prostático al diagnóstico	45
7.2.3. Categoría clínica del tumor al diagnóstico.....	45
7.2.4. Grado de ISUP al diagnóstico	46
7.2.5. Clínica al diagnóstico	46
7.3. Seguimiento y evolución de los pacientes.....	48
7.4. Supervivencias	54
8. DISCUSIÓN	62
9. CONCLUSIONES	68
10. BIBLIOGRAFÍA.....	69
11. ANEXOS.....	75
11.1. Dictamen del Comité Ético de Investigación de la Fundación IVO	75
11.2. Consentimiento informado.....	78
11.4. Cuestionarios.....	81
12. PÓSTER.....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Zonas de la glándula prostática.....	4
Figura 2. Biopsia de próstata transrectal.	11
Figura 3. Visualización de la próstata y estructuras vecinas en una RMmp.....	12
Figura 4. Terapia focal. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología.....	21
Figura 5. Modelo “à la carte” para la terapia focal del CP	24
Figura 6. Mapeo prostático empleado en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología	38
Figura 7. Procedimiento Crioterapia. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología	39
Figura 8. Fotos macroscópicas de preparados microscópicos de la próstata.	40
Figura 9. Distribución de la muestra según el tipo de terapia focal.	43
Figura 10. Potencia sexual al diagnóstico.	48
Figura 11. Seguimiento del IPSS al diagnóstico, primer, tercer, sexto mes y al año.....	49
Figura 12. IIEF5 al diagnóstico y seguimiento al 1º, 3º y 6º mes y al año del tratamiento.	50
Figura 13. Comparativo de la progresión bioquímica tras las diferentes terapias focales..	52
Figura 14. Tipos de tratamientos post focales.....	53
Figura 15. Estado final del paciente.	55
Figura 16. Comparativo de la necesidad de tratamiento posterior según la terapia focal recibida.	56
Figura 17. Supervivencia libre de nuevo tratamiento.	57
Figura 18. Supervivencia libre de nuevo tratamiento según la terapia focal inicial.	58
Figura 19. Supervivencia libre de nuevo tratamiento radical.....	60
Figura 20. Supervivencia libre de nuevo tratamiento radical según el tipo de terapia focal.	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación TNM. Estadificación clínica (UICC 2017)	7
Tabla 2. Equivalencia entre la suma de Gleason y los grados ISUP	8
Tabla 3. Escala PI-RADS V2	12
Tabla 4. Grupos de riesgo de la AEU para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata	14
localizado y localmente avanzado	14
Tabla 5. Vigilancia activa en el cáncer de próstata detectado mediante cribado	16
Tabla 6. Complicaciones de la prostatectomía radical	18
Tabla 7. Toxicidad de la RT externa y la braquiterapia	20
Tabla 8. Resumen de las energías disponibles en la terapia focal: ventajas y limitaciones	23
Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión de ensayos clínicos fase II (PCM 201, PCM 202 y PCM 203) con WST11, Tookad® soluble VTP en pacientes con CaP localizado	28
Tabla 10. Resumen de los eventos adversos y los eventos adversos severos de los pacientes incluidos en los tres ensayos clínicos Fase II con Tookad® Soluble VTP en pacientes con CaP localizado	28
Tabla 11. Criterios de inclusión y exclusión de Crioterapia focal.	32
Tabla 12. Criterios de inclusión y exclusión de electroporación irreversible (IRE).	33
Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión de terapia fotodinámica dirigida vascular con el fotosensibilizador Tookad.	34
Tabla 14. Protocolo seguimiento Crioterapia. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología	35
Tabla 15. Protocolo seguimiento IRE. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología	35
Tabla 16. Protocolo seguimiento Tookad. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología.	36
Tabla 17. Intensidad de los síntomas urinarios (IPSS)	37
Tabla 18. Interpretación de la gravedad de la disfunción eréctil (IIEF5)	37
Tabla 19. Distribución de la muestra por tipo de terapia focal	43
Tabla 20. Distribución de la muestra por edad al diagnóstico y edad al tratamiento	44
Tabla 21. PSA al diagnóstico y volumen prostático al diagnóstico	45
Tabla 22. cT al diagnóstico.	46
Tabla 23. Grado de ISUP al diagnóstico.	46
Tabla 24. Clínica al diagnóstico: valor de IPSS, IIEF5 y potencia.	47
Tabla 25. IPSS al diagnóstico y seguimiento al 1º mes, 3º mes, 6º mes y al año.	48

Tabla 26. Media de IIEF5	50
Tabla 27. Comparativo de tiempo de seguimiento desde el diagnóstico y desde la terapia focal en función del tratamiento recibido.....	51
Tabla 28. Comparativo de la progresión bioquímica tras las diferentes terapias focales. ..	51
Tabla 29. Tipos de tratamientos postfocales.	53
Tabla 30. Tipo de retratamiento en función de la terapia focal inicial.....	53
Tabla 31. Estado final del paciente.	54
Tabla 32. Comparativo de estrategia posterior según la terapia focal recibida.....	55
Tabla 33. Supervivencia libre de 2º estrategia por meses y años.....	56
Tabla 34. Comparativo de supervivencia libre de nuevo tratamiento.....	57
Tabla 35. Distribución de estrategia radical.....	59
Tabla 36. Comparativo de tratamiento radical según la terapia focal inicial.....	59
Tabla 37. supervivencia libre de tratamiento radical.	59
Tabla 38. Supervivencia libre de tratamiento radical según la terapia focal.....	60
Tabla 39. Complicaciones inmediatas tras las diferentes terapias focales.....	61

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- BxTP: Biopsia transperineal.
- BxTP fusión: Biopsia transperineal por fusión.
- BxTR: Biopsia transrectal.
- CaP: Cáncer de próstata.
- CCS: Cáncer clínicamente significativo.
- CSS: Supervivencia específica del cáncer.
- cT: Categoría clínica del tumor.
- CdV: Calidad de vida del paciente.
- AEU: Asociación Europea de Urología / European Association of Urology.
- EBRT: Radioterapia de haz externo.
- DCI: Desfibrilador cardioversor implantable.
- DE: Disfunción eréctil.
- FDA: Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Drogas de EE. UU.
- FIC: Catéter de inserción de fibras.
- GS: Gleason score / puntuación de Gleason.
- HIFU: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad.
- HBP: Hiperplasia benigna de próstata.
- IIEF: International Index Erectile Function / Índice internacional de función eréctil.
- IPSS: International Prostate Symptoms Score / Índice internacional de síntomas prostáticos.
- IRE Electroporación irreversible
- ISUP: International Society of Urological Pathology/ Sociedad internacional de patología Urológica.
- ITU: Infección del tracto urinario.
- IVO: Instituto Valenciano de Oncología.
- LDN: Linfadenectomía.
- PIRADS: Prostate Imaging Reporting And Data System.
- PR: Prostatectomía radical.
- PRR: Prostatectomía radical retropúbica.



- PSA: Antígeno prostático específico.
- PSAd: Densidad de PSA.
- PSA nadir: valor más bajo alcanzado de PSA tras cualquier tratamiento para el cáncer de próstata.
- RAO: Retención aguda de orina.
- RM: Resonancia magnética.
- RMmp: Resonancia magnética multiparamétrica.
- RT: Radioterapia externa.
- SG: Supervivencia global.
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- Tookad® : Nombre comercial de la Padeliporfina.
- TDPSA: Tiempo de duplicación del PSA.
- TF: Tratamiento focal.
- TFD: Terapia fotodinámica dirigida vascular.
- TNM: Extensión anatómica de la enfermedad (tumor, ganglios y metástasis).
- TP: Tiempo de protrombina.
- TR: Tacto rectal.
- TRUS: Transrectal ultrasound / Ecografía transrectal.
- TTP: Tiempo de tromboplastina parcial.
- VTP: Terapia vascular fotodinámica.
- UICC: Union for International Cancer Control.
- UVA: Rayos ultravioleta A.
- VPH: Virus del papiloma humano.
- VPN: Valor predictivo negativo.
- VPP: Valor predictivo positivo.

1. RESUMEN Y ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en Europa. El sobrediagnóstico (67%) y sobretratamiento cuestionan el manejo actual y ha dado lugar al desarrollo de la terapia focal, con la finalidad de preservar la continencia, potencia y mantener la eficacia oncológica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 112 pacientes sometidos a terapia focal entre 07/04/08-10/03/21 en la Fundación IVO, todos incluidos en Protocolos Europeos Prospectivos Multicéntricos (43 Crioterapia, 61 Electroporación y 8 Tookad).

RESULTADOS: La mediana de edad al diagnóstico fue de 65,77 años, la de PSA 5,86 ng/ml y la de volumen prostático 43,75 cm³. El 100% presentaron estadio \leq cT2b y 91,10% ISUP \leq 2. El 31,25% requirieron nueva terapia, siendo la vigilancia activa la opción más frecuente, seguida de terapia focal. En la evolución del IPSS, se observa mejoría progresiva, con una puntuación media de 9,11 al año. En el IIEF5, tras un empeoramiento inicial, se consigue una puntuación media de 14,73 al año. La supervivencia libre de tratamiento radical a los 5 años fue del 72,50%. El 4,46% presentaron retención aguda de orina y 4,46% hematuria severa.

CONCLUSIONES: La terapia focal puede ofrecer una nueva opción terapéutica alternativa para el CaP de riesgo bajo e intermedio con un impacto menor en la calidad de vida, aunque la efectividad oncológica a largo plazo deberá evaluarse en futuros estudios.

PALABRAS CLAVE: “cáncer de próstata”, “terapia focal”, “Crioterapia”, “Electroporación irreversible (IRE)”, “Terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD)”, “Tookad”.

INTRODUCTION: Prostate cancer is the second most frequent neoplasm and the third cause of cancer death in Europe. Overdiagnosis (67%) and overtreatment with current management have led to the development of focal therapy, with the aim of preserving continence, potency and maintaining oncologic efficacy.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study of 112 patients undergoing focal therapy between 07/04/08-10/03/21 at the IVO Foundation, all included in European Prospective Multicenter Protocols (43 Cryotherapy, 61 Electroporation and 8 Tookad).

RESULTS: Median age at diagnosis was 65.77 years, PSA 5.86 ng/ml, and prostate volume 43.75 cc. 100% had stage \leq cT2b and 91.10% ISUP \leq 2. A new therapy was required by 31,25%, with active surveillance being the most frequent option, followed by focal therapy. In the IPSS evolution, progressive improvement was observed, with a mean score of 9.11 at one year. In the IIEF5, after an initial worsening, a mean score of 14.73 is achieved at one year. Survival free of radical treatment at 5 years was 72.50%. 4.46% presented acute urinary retention and 4.46% severe hematuria.

CONCLUSIONS: Focal therapy may offer a new alternative therapeutic option for low- and intermediate-risk prostate cancer with a lower impact on quality of life, although long-term oncologic effectiveness should be evaluated in future studies.

KEY WORDS: "prostate cancer", "focal therapy", "cryotherapy", "irreversible electroporation (IRE)", "vascular targeted photodynamic therapy (VTP)", "Tookad".

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más común en hombres en todo el mundo, con más de 1,2 millones de casos (1). En cuanto a la mortalidad, ocupa el sexto lugar entre los hombres a nivel mundial y en Europa es la tercera causa de muerte después del cáncer de pulmón y colorrectal (2).

Las cirugías mínimamente invasivas han adquirido cada vez más relevancia, utilizándose en numerosas especialidades quirúrgicas de la medicina, como en urología oncológica. Durante las últimas dos décadas, ha habido una tendencia hacia el diagnóstico más temprano del cáncer de próstata debido a una mayor conciencia y métodos diagnósticos mejorados (3)(4). La utilización masiva del PSA ha significado un claro aumento de los diagnósticos de cánceres de próstata de bajo riesgo y de poca agresividad (5)(6).

En este amplio grupo de pacientes, hay evidencias clínicas suficientes que demuestran que hay poca o ninguna diferencia entre los tratamientos radicales y la observación en términos de supervivencia global o cáncer específica (7)(8), lo que hace compleja la toma de decisiones sobre realizar o no un tratamiento radical. Más aún, si valoramos los efectos adversos, ya sean por complicaciones o consecuencias de los tratamientos radicales. En estos, la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y la toxicidad intestinal, a pesar de las mejoras continuas de la cirugía y la radioterapia, siguen siendo importantes, presentándose en aproximadamente un 40-95%, 10-20% y 5-35% respectivamente (9)(10).

El sobrediagnóstico, que en algunos estudios se señala que es posible hasta el 67% de los casos (11), y el sobretratamiento que ello implica para muchos de estos pacientes, cuestionan el manejo actual de la enfermedad y justifica el desarrollo de otras formas de actuar, como la vigilancia activa en grupos muy seleccionados de bajo riesgo y, en los últimos años, el tratamiento focal.

El tratamiento focal surge como una alternativa entre la vigilancia activa y el tratamiento radical; busca tratar-eliminar la lesión tumoral preservando el tejido prostático sano y con él, las estructuras importantes que rodean la próstata, como el esfínter urinario externo, los haces neurovasculares, el cuello de la vejiga y el recto. De esta manera, se busca disminuir

de forma significativa el perfil de toxicidad relacionada con el tratamiento sin comprometer el resultado oncológico.

2.1. Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula exocrina masculina que rodea la parte proximal de la uretra y está situada directamente caudal a la vejiga y ventral al recto (12). Está compuesta de tejido glandular y estromal (músculo liso). Las secreciones de la próstata, los conductos deferentes y las vesículas seminales desembocan en la uretra prostática y cada una de estas estructuras contribuye a la composición del semen (Figura 1).

La glándula prostática se divide en tres zonas generales (13):

- **Periférica:** Aproximadamente el 70% de la glándula prostática está contenida dentro de la zona periférica y la mayoría de los cánceres de próstata se originan dentro de esta zona.
- **Central:** La zona central comprende el 25% del volumen de la próstata normal con una mayor proporción en hombres con hiperplasia prostática benigna (HBP). El estroma de la próstata es el más denso en esta zona. Aproximadamente el 5% de los cánceres de próstata se originan en la zona central.
- **Transicional:** La zona de transición comprende el 5% del volumen normal de la próstata y es la zona de la hiperplasia prostática benigna (HBP). Aproximadamente el 10% de los cánceres se originan dentro de la zona de transición.

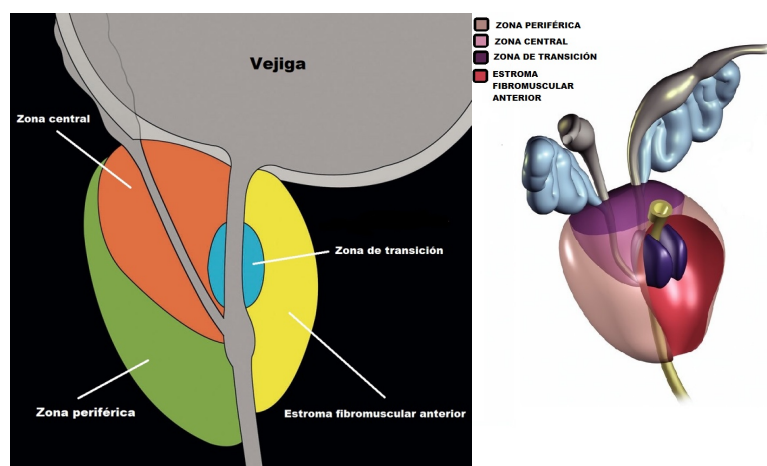


Figura 1. Zonas de la glándula prostática (14).

2.2. Epidemiología. Factores de riesgo

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más frecuente en hombres, representando el 15% de todos los cánceres diagnosticados (1). En los últimos años se ha producido un incremento progresivo en la incidencia mundial, probablemente secundaria a un progresivo envejecimiento poblacional, a la mejora en las técnicas diagnósticas y a un mayor cribado de esta patología. Paralelamente a esto existe una disminución de la mortalidad asociada al CaP en la mayoría de países occidentales y desarrollados (15). De los distintos factores de riesgo conocidos, los más importantes son la edad, el origen étnico, los factores genéticos y posiblemente los factores dietéticos.

Edad: Su incidencia está íntimamente relacionada con la edad. Más del 75% de los nuevos casos se diagnostican en mayores de 65 años (15), llegando al 80% a los 80 años en autopsias, aunque la incidencia de cáncer clínico es mucho más baja (16).

Factor racial: Es el doble de frecuente en la raza negra que en la blanca y asiática (16). A día de hoy se desconoce cuál es el motivo que origina dichas diferencias pero se presupone que determinados factores socio-económicos combinados con la propensión genética podrían aportar alguna explicación, dada la gran variabilidad existente entre las diferentes etnias (15). Además de las tasas de incidencia más altas, la edad de inicio en los hombres afroamericanos es más temprana que en los grupos comparativos (17).

Factores genéticos: El cáncer de próstata tiene un fuerte componente hereditario. Los hombres con antecedentes familiares, en particular los que tienen un pariente de primer grado diagnosticado con menos de 65 años, tienen un mayor riesgo (18). Sin embargo, solo una pequeña subpoblación de hombres con CaP, menos del 9%, tiene una verdadera enfermedad hereditaria. Ésta se define como tres o más familiares afectados o al menos dos diagnosticados antes de los 55 años (4). También se asocia a cáncer familiar de mama y ovario por defectos en genes reparadores del ADN (19).

Factores dietéticos: Se cree que las grasas animales, la hipertensión y la obesidad aumentan el riesgo, mientras que los alimentos ricos en vitamina E y D, carotenoides, selenio, zinc, isoflavonas y licopenos (frutas, verduras y cereales) lo disminuyen. La ingesta de alcohol

aumenta el riesgo, pero también la abstinencia total del mismo. Hay una débil relación entre la ingesta de leche de vaca y el cáncer de próstata, pero no se recomienda reducir su consumo. Por tanto, la evidencia no es suficiente para recomendar un cambio en el estilo de vida (16).

Otros: Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH 16) y por *Neisseria gonorrhoeae* se asocian a un mayor riesgo de cáncer de próstata. Por el contrario, la circuncisión, una frecuencia eyaculatoria alta y los rayos UVA se asocian a un riesgo menor (16).

2.3. Histología

La próstata es una estructura histológicamente heterogénea con diversidad de tipos celulares. El 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas acinares, de los cuales el 80-85% se localizan en la zona periférica, el 10-15% en la zona transicional y el 5-10% en la zona central (16). Otro tipo de tumores como los carcinomas ductales, de células en anillo de sello, de células pequeñas y neuroendocrinos son poco frecuentes.

A diferencia de la mayoría de los tumores sólidos, el CaP generalmente no aparece como un nódulo diferenciado. Las células tumorales neoplásicas suelen estar entremezcladas con células normales. Por esta razón, puede ser difícil detectar un número significativo de tumores con tacto rectal (TR). El diagnóstico es exclusivamente histopatológico (12).

2.4. Sistemas de clasificación

El objetivo de un sistema de clasificación de tumores es el de agrupar pacientes con un resultado clínico similar. En las directrices de la AEU (Asociación Europea de urología) (4) se utiliza la clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) de 2017 para la estadificación del CaP (16) y la clasificación del grupo de riesgo de la AEU, que se basa esencialmente en el sistema de clasificación de D'Amico.

2.4.1. Clasificación TNM

-Categoría T: La asignación del estadio local clínico requiere solo del tacto rectal. Las pruebas de imagen no se consideran para la clasificación clínica.

-Categorías N y M: No es preciso estadificar la afectación ganglionar o a distancia en los pacientes asintomáticos con PSA < 10 ng/ml, ISUP 1-2 y estadio clínico ≤ cT2c. En estos casos se puede asignar cN₀ y cM₀ sin pruebas de imagen. En el resto de casos se utilizará TAC (Tomografía axial computarizada) o RM (resonancia magnética) abdominopélvica para valoración de adenopatías y metástasis viscerales, la Gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc para detectar metástasis óseas y el PET-TAC en pacientes con alta sospecha de metástasis óseas y gammagrafía ósea negativa (16) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM. Estadificación clínica (UICC 2017) (16).

Tumor primario	<p>T_x No se puede evaluar el tumor primario.</p> <p>T₀ No hay evidencia de tumor primario.</p> <p>T₁ Tumor no aparente, no palpable ni visible con técnicas de imagen.</p> <p>T_{1a} Tumor encontrado de forma incidental en ≤5% del tejido prostático resecado.</p> <p>T_{1b} Tumor encontrado de forma incidental en >5% del tejido prostático resecado.</p> <p>T_{1c} Tumor identificado en una biopsia con aguja (p. ej., por PSA elevado), en uno o los dos lóbulos, no palpable ni visible en imagen.</p> <p>T₂ Tumor confinado a la próstata.</p> <p>T_{2a} Tumor que ocupa la mitad o menos de un lóbulo.</p> <p>T_{2b} Tumor que ocupa más de la mitad de un solo lóbulo, pero no los dos.</p> <p>T_{2c} Tumor que ocupa ambos lóbulos.</p> <p>T₃ Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática (la invasión del ápex o de la cápsula sin sobrepasarla se clasifica como T₂).</p> <p>T_{3a} Extensión extracapsular unilateral o bilateral, incluyendo la invasión microscópica del cuello vesical.</p> <p>T_{3b} Invasión de vesículas seminales.</p> <p>T₄ Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes excluyendo las vesículas seminales (esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores o pared pélvica).</p>
Ganglios (nódulos) regionales	<p>N_x No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N₀ Ganglios linfáticos regionales no afectos.</p> <p>N₁ Metástasis en ganglios linfáticos regionales (obturadores, ilíacos internos o externos, sacros). Las metástasis <0,2 cm pueden designarse como pN₁mi (micrometástasis).</p>
Metástasis a distancia	<p>M₀ No hay metástasis a distancia.</p> <p>M₁ Metástasis en ganglios linfáticos no regionales (retroperitoneales, aórticos, ilíacos comunes, inguinales, supraclaviculares, cervicales o escalenos).</p> <p>M_{1a} Metástasis óseas.</p> <p>M_{1c} Metástasis en otros sitios (viscerales o partes blandas), con metástasis óseas o sin ellas.</p>

2.4.2. Clasificación Gleason y grado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)

El estándar para la determinación de la agresividad biológica del CaP es el sistema de clasificación de Gleason (20). Este sistema se basa en una descripción de la arquitectura de las células cancerosas en microscopía óptica. Se pueden describir cinco patrones microscópicos diferentes que van desde el de menor agresividad (Gleason grado 1: glándulas uniformes bien diferenciadas) hasta el más agresivo (Gleason grado 5: pobremente diferenciadas, anaplásico o incluso sin presencia de células de la glándula prostática). La puntuación de Gleason (GS) modificada de 2005, de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) del CaP detectado por biopsia comprende el grado de Gleason de patrón más extenso (primario), más el segundo patrón más común (secundario) si hay dos presentes. Si hay un único patrón, es necesario duplicarlo para obtener el GS. Para tres grados se suma el grado más común con el grado más alto, independientemente de su extensión (4).

El sistema de clasificación aprobado por la ISUP de 2014 (21)(22) limita el número de grados del CaP de 1 a 5, siendo uno de los objetivos definir más a fondo la diferencia clínicamente significativa entre CaP GS 7 (3+4) y 7 (4+3) (23). Una estratificación más precisa del subconjunto clínicamente heterogéneo de pacientes del grupo intermedio podría proporcionar un mejor marco para su tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Equivalencia entre la suma de Gleason y los grados ISUP (16).

SUMA DE GLEASON	GRADO ISUP
6 (3+3)	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4), (3+5), (5+3)	4
9-10 (4+5), (5+4), (5+5)	5

Se considera cáncer clínicamente significativo (CCS) la presencia de cualquier área con ISUP ≥ 2 y/o una longitud de tumor en el cilindro de biopsia > 4 mm.

2.5. Evaluación Diagnóstica

2.5.1. Cribado poblacional y diagnóstico precoz

El cribado poblacional (screening) es la búsqueda de cáncer en pacientes asintomáticos iniciada por las autoridades sanitarias. El diagnóstico precoz es la búsqueda del cáncer en casos individuales iniciada por el médico o por el propio paciente. El objetivo de ambos es la reducción de la mortalidad y el aumento de años de vida ajustada por la calidad de vida (16).

Las tendencias de mortalidad por cáncer de próstata varían ampliamente de un país a otro en el mundo industrializado. La mortalidad por CaP ha disminuido en la mayoría de los países occidentales, pero la magnitud de la reducción varía entre ellos. Actualmente, el cribado del CaP sigue siendo uno de los temas más controvertidos en la bibliografía urológica (4)(24).

2.5.2. Diagnóstico clínico

Desde el punto de vista clínico, el cáncer de próstata se sospecha en función de los resultados del TR y/o antígeno prostático específico (PSA) en suero. El diagnóstico definitivo depende de la confirmación histopatológica en los cilindros de biopsia de próstata (4).

2.5.2.1. Tacto rectal (TR)

Como ya hemos comentado, la mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula y pueden detectarse mediante TR cuando el volumen es $>0,2$ ml. En el 18% de los casos el CaP se detecta únicamente mediante un tacto sospechoso, independientemente del nivel de PSA. Los hallazgos anormales incluyen la presencia de nódulos, induración o asimetría (13). Un tacto rectal anormal es indicación de biopsia (4).

2.5.2.2. Nivel anormal de antígeno prostático específico en suero (PSA)

El uso de PSA como marcador sérico ha revolucionado el diagnóstico de CaP (25). Es específico de órgano, pero no específico de cáncer, por lo que la especificidad de su determinación tiene un valor limitado, ya que un 70-80% de los pacientes con PSA elevado (>4 ng/ml) tienen una hiperplasia benigna de próstata (HBP) o prostatitis (12). Por otra

parte, muchos hombres pueden albergarlo a pesar de tener un valor bajo (26). En general, se considera normal hasta 4 ng/ml. Sin embargo, en pacientes jóvenes debe considerarse un PSA inferior en función de la edad (16).

2.5.3. Diagnóstico histopatológico: Biopsia de próstata

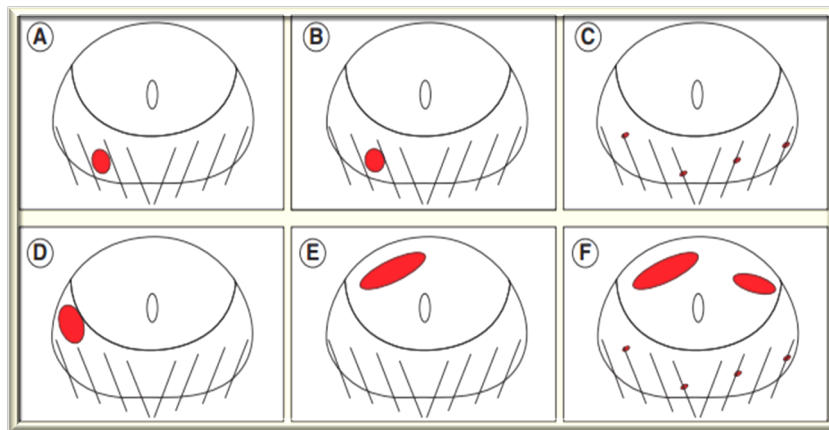
El diagnóstico de confirmación se basa en la biopsia prostática, procedimiento mínimamente invasivo en el que se obtienen muestras de tejido de la glándula prostática con el fin de detectar la presencia de cáncer. Los dos enfoques anatómicos principales para la biopsia de próstata son el transrectal y el transperineal (13).

2.5.3.1. Biopsia de próstata transrectal (BxTR) guiada por ecografía

Es actualmente la técnica estándar para el diagnóstico (27). En ella se obtienen 10 a 12 cilindros prostáticos mediante una aguja de biopsia introducida a través de un ecógrafo transrectal. Es una técnica sencilla que se puede realizar en la consulta, con anestesia local, bien aceptada por los pacientes, con un menor tiempo de procedimiento y menor coste. Sin embargo, la escala de grises de la ecografía transrectal no es fiable en la detección de los tumores prostáticos, dado que una gran proporción de los CaP son isoecoicos con el tejido prostático normal (13).

La principal limitación de la técnica es la imposibilidad de acceso a toda la glándula. Su vía de acceso diagonal a la glándula prostática, hace imposible el acceso a la zona anterior y transicional, sobre todo en próstatas de gran tamaño, así como al ápex, donde tendríamos una alta probabilidad de lesionar la uretra. (28) (Figura 2). Por ello, el riesgo de submuestreo del cáncer en las biopsias transrectales sistemáticas se acerca al 30% en diferentes estudios y la probabilidad de no detectar el cáncer en general es casi la misma (29)(30).

La alta tasa de falsos negativos, la necesidad de repetir las biopsias y el riesgo de infección post biopsia (3-5%), a pesar de la limpieza rectal con enemas y la profilaxis antibiótica, están favoreciendo la aparición de nuevas técnicas diagnósticas (27).



A, cánceres significativos que se pierden al no acertar; **B**, cánceres significativos que no es posible estudiar; **C**, inexactitud ante una falsa bilateralidad; **D**, pérdida completa de tumores clínicamente significativos; **E**, pérdida completa de cáncer en zona transicional; **F**, tumores no detectables en ápex y zona anterior (28).

Figura 2. Biopsia de próstata transrectal.

2.5.3.2. Biopsia de próstata transperineal (BxTP)

Con la finalidad de evitar los falsos negativos se desarrolla la biopsia transperineal (11). En esta modalidad, a partir de una gradilla de braquiterapia se llega a la próstata a través del periné, lo que permite acceder a la práctica totalidad de ésta, a diferencia de lo que ocurre en el acceso transrectal. La BxTP fue introducida por Barzell y Whitmore en 2003 (31).

En general, se puede decir que es más exacta en la predicción de las características tumorales y muy importante para la instauración de los protocolos de vigilancia activa y tratamiento focal, fundamentalmente porque presenta una mayor tasa de detección tanto en la biopsia inicial (73%) como en la de seguimiento (35-68%) (32). Asimismo, proporciona un mejor muestreo y caracterización de la zona apical y anterior, donde se localizan el 94% de los cánceres de alto grado no diagnosticados en biopsias previas transrectales.

Por otro lado, el acceso transperineal minimiza el riesgo de infección prostática y sepsis (13). Las complicaciones más frecuentes con una mayor incidencia que en la biopsia transrectal, son la retención aguda de orina (RAO), aunque próxima al 0% en las series más modernas y la hematuria (33). Entre los inconvenientes se encuentran la necesidad de quirófano, necesidad de anestesia general y el consiguiente mayor coste del procedimiento (13).

2.5.3.3. Biopsia transperineal asociada con la RM multiparamétrica

En los últimos años esta técnica ha permitido aumentar la tasa de detección del cáncer de próstata, permitiendo la realización de biopsias dirigidas. En manos de radiólogos expertos, la resonancia magnética (RM) nos permite localizar de forma precisa las áreas sospechosas, estableciendo zonas de riesgo según la clasificación PIRADS V2 (34) (Tabla 3).

Tabla 3. Escala PI-RADS V2. (34).

Escala PI-RADS V2.	
PIRADS 1	Muy baja probabilidad de CCS
PIRADS 2	Baja probabilidad de CCS
PIRADS 3	Probabilidad intermedia de CCS
PIRADS 4	Alta probabilidad de CCS
PIRADS 5	Muy alta probabilidad de CCS

(CCS: cáncer clínicamente significativo)

Combinando la ecografía transrectal con la Resonancia Magnética Multiparamétrica (RMmp) nos permitirá realizar las biopsias ecodirigidas al área o zona sospechosa reseñada en la resonancia (Figura 3).

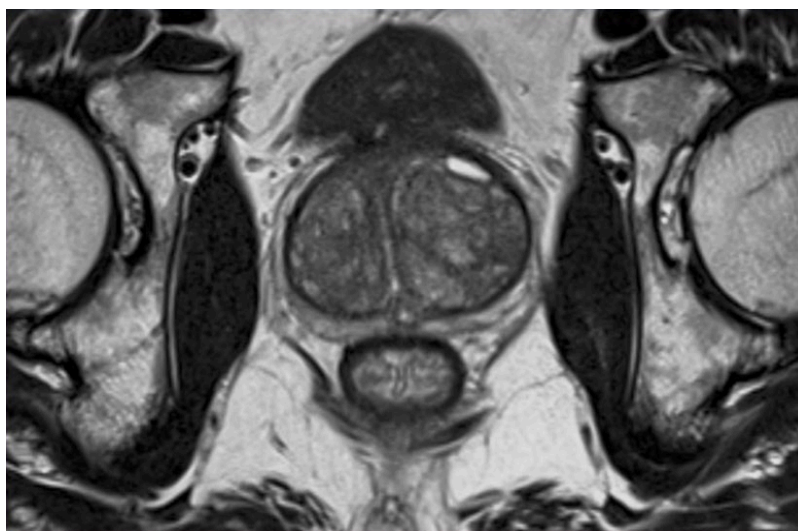


Figura 3. Visualización de la próstata y estructuras vecinas en una RMmp (34).

Las lesiones definidas por resonancia magnética pueden ser biopsiadas de diferentes maneras:

- En la fusión cognitiva, el urólogo, además de realizar la biopsia sistemática, realiza biopsia en las zonas sospechosas que informó el radiólogo para sobresaturarlas con la obtención de 3-5 cilindros.
- En la fusión dirigida por software, las imágenes de ecografía y resonancia son fusionadas en tiempo real, permitiendo dirigir de forma precisa la biopsia a la zona sospechosa de tumor, referenciada y marcada previamente en RMmp y combinándola preoperatoriamente con la biopsia transperineal (13).

En los últimos años se han desarrollado sistemas de biopsia de próstata dirigida por RM que aumentan la tasa de detección de CaP clínicamente significativo (CCS), sobre todo en pacientes con biopsia previa negativa. Los sistemas de biopsia por fusión de imágenes mediante software consiguen una localización muy precisa del tumor y permiten guiar un tratamiento focal (16).

La tasa de detección de la RMmp para identificar y cualificar tumores clínicamente significativos intracapsulares es del 97% con valor predictivo negativo (VPN) del 95% (35). Es importante destacar que la fusión de imágenes y las biopsias dirigidas deben desarrollarse en un equipo multidisciplinar integrado por urólogos, radiólogos y patólogos.

2.6. Estratificación del riesgo y elección del tratamiento inicial

Para los hombres diagnosticados de CaP, los factores más importantes al seleccionar el tratamiento inicial son los siguientes (36):

- Extensión anatómica de la enfermedad (TNM).
- Grado histológico (puntuación de Gleason).
- Nivel de PSA sérico.
- Resultado estimado con diferentes opciones de tratamiento.
- Posibles complicaciones con cada enfoque de tratamiento.
- La condición médica general del paciente, la edad y la comorbilidad, así como las preferencias individuales.

2.6.1. Grupos de riesgo

Los grupos de riesgo son importantes predictores clínicos y se utilizan para tomar decisiones en el manejo posterior de la enfermedad. Para ello se utilizan las categorías de estratificación de riesgo para el cáncer de próstata localizado según la definición de la Asociación Europea de Urología (AEU) (2017) (4) (Tabla 4).

Tabla 4. Grupos de riesgo de la AEU para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (4).

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO			
Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA < 10 ng/mL y GS < 7 (ISUP grado 1) y cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL o GS 7 (ISUP grado 2/3) o cT2b	PSA > 20 ng/mL o GS > 7 (ISUP grado 4/5) o cT2c	cualquier PSA cualquier GS (cualquier grado ISUP) cT3-4 o cN+
Localizado			Localmente avanzado

(GS: puntuación de Gleason; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica; PSA: antígeno prostático específico).

2.6.2. Esperanza de vida y estado de salud

La esperanza de vida individual, el estado de salud y la comorbilidad, no sólo la edad, deben ser centrales en las decisiones clínicas sobre la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata (4). A pesar de ser más común en hombres mayores, la comorbilidad es más importante que la edad para predecir la esperanza de vida en hombres con cáncer de próstata. El aumento de la comorbilidad aumenta el riesgo de fallecer por causas no relacionadas con el cáncer. Las decisiones de manejo terapéutico deben tomarse después de que se hayan discutido todas las opciones de tratamiento en un equipo multidisciplinario y después de que se haya considerado el equilibrio entre beneficios y efectos secundarios de las modalidades de terapia apropiadas junto con el paciente.

En la enfermedad localizada se considera recomendable una esperanza de vida de al menos 10 años para cualquier beneficio del tratamiento local. De hecho, hay datos disponibles sobre pacientes que no se sometieron a tratamiento local con hasta 25 años de seguimiento y criterios de valoración de supervivencia global (SG) y supervivencia cáncer-específica (CSS). Varias series han mostrado una tasa de CSS constante del 82-87% a los 10 años y del 80-95% para T₁ / T₂ y grado ISUP < 2 .

2.7. Tratamiento conservador: vigilancia activa

La vigilancia activa (VA) tiene como principal objetivo evitar el tratamiento innecesario en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que no requieren un tratamiento inmediato; pero al mismo tiempo, lograr el momento idóneo para el tratamiento curativo en aquellos que finalmente sí lo requieren (37). Los pacientes permanecen bajo estrecha vigilancia a través de programas de vigilancia estructurados con seguimiento regular y el tratamiento curativo es impulsado por umbrales predefinidos indicativos de una enfermedad potencialmente mortal que todavía es potencialmente curable, considerando la esperanza de vida individual.

Los criterios utilizados para la indicación de VA y un tratamiento activo son esperanza de vida superior a 10 años, estadio cT1c-2a (en caso de T1a-b es necesario reestadificar con biopsia transrectal), PSA <10 ng/ml, PSA_d <0,15 ng/ml/cc (controvertido), biopsia de próstata de al menos 10 cilindros con Gleason 6 (ISUP 1), ≤2 cilindros positivos y todos ellos con carga tumoral ≤50%, ausencia de carcinoma intraductal, adenocarcinoma ductal, carcinoma sarcomatoide y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, ausencia de extensión extraprostática o invasión linfovascular en la biopsia y pacientes que no aceptan las complicaciones de un tratamiento curativo.

Los criterios para iniciar un tratamiento durante la VA son PSA >10 ng/ml, tiempo de duplicación del PSA (TDPSA) ≤ 3 años, cambios en la biopsia de seguimiento (Gleason ≥7 / ISUP ≥ 2, mayor número de cilindros afectados, mayor porcentaje de afectación de los cilindros), progresión del estadio cT (categoría clínica del tumor primario) y pacientes que desean un tratamiento activo.

Diferentes estudios han investigado la vigilancia activa en la enfermedad órgano-confinada. Recientemente, se publicó la mayor serie de hombres con CaP de bajo riesgo tratados con vigilancia activa (38). Como se puede apreciar en la Tabla 5, la SG y la CSS a largo plazo para los pacientes con CaP de bajo riesgo, son extremadamente buenas. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes son “reclasificados” durante el seguimiento, la mayoría de los cuales se someten a un tratamiento activo debido al aumento de la extensión de la enfermedad, del estadio, la progresión o las preferencias del paciente. En estos casos, la

terapia focal puede ser una buena opción para limitar la morbilidad asociada a tratamientos radicales en aquellos pacientes que presentan progresión del CaP en la vigilancia activa (39).

Tabla 5. Vigilancia activa en el cáncer de próstata detectado mediante cribado (4).

Estudios de vigilancia activa en CaP de bajo riesgo					
Estudios	N	Mediana de seguimiento (meses)	pT3 en pacientes con PR*	10 años SG (%)	10 años CSS (%)
Van As, y col. 2008 [389]	326	22	18/8 (44%)	98	100
Carter, y col. 2007 [390]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, y col. 2011 [391]	533-1.000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, y col. 2010 [392]	99	45	0/2	100	100
Roemeling, y col. 2007 [393]	278	41	-	89	100
Khatami, y col. 2007 [394]	270	63	-	nr	100
Klotz, y col. 2015 [395]	993	77	-	85	98,1
Tosoian, y col. 2015 [388]	1.298	60	-	93	99,9
Total	4.204-4.671	46,5	-	93	100

* Pacientes que reciben terapia activa después de la vigilancia activa inicial. (CSS: supervivencia específica del cáncer; N: número de pacientes; nr: no informado; SG: supervivencia global; PR: prostatectomía radical).

Así pues, la VA es una opción válida para hombres que se ajustan a los criterios recomendados y no quieren considerar ningún tipo de tratamiento invasivo o tratamientos radicales. Si bien los estudios han demostrado una tasa de supervivencia general a 10 años de aproximadamente el 80%, todavía existe una preocupación persistente de permitir que un cáncer potencialmente curable progrese a una enfermedad incurable antes de establecer un tratamiento definitivo. Sin embargo, un ensayo reciente de prostatectomía radical versus observación (ensayo PIVOT) de Wilt y col. (40) indicó que para los hombres con tumores de bajo riesgo, no se observaron diferencias claras en los beneficios de supervivencia del cáncer al comparar la prostatectomía radical con la vigilancia activa (41).

La estrategia de seguimiento durante la vigilancia activa se basa en realizar un examen rectal digital al menos una vez al año, un PSA al menos una vez cada seis meses y biopsia anual durante los dos primeros años. Los pacientes pueden permanecer en seguimiento activo

mientras continúan dando su consentimiento, tienen una esperanza de vida mayor a diez años y la enfermedad permanece indolente (4).

Sin embargo, no es infrecuente que los pacientes desarrollen ansiedad debido a la vigilancia continua, ocurriendo en un 10% de casos y es considerada una razón válida para el tratamiento activo, ya que un paciente joven y preocupado tanto por su cáncer como por su calidad de vida, la vigilancia activa puede no ser suficiente o simplemente, no aceptada por ansiedad. Sin embargo, las terapias convencionales suponen un potencial sobretratamiento y por ello surge la necesidad de ofrecer una alternativa terapéutica menos agresiva en estos casos (4).

Por otro lado, un cambio en el PSA debería conducir a una nueva resonancia magnética multiparamétrica y a una biopsia. También, cambios en la resonancia magnética multiparamétrica de seguimiento necesitan una biopsia confirmatoria antes de considerar el tratamiento activo (4)(42).

2.8. Tratamiento radical

La prostatectomía radical (PR) y la radioterapia (RT) son los tratamientos convencionales más utilizados hasta el momento actual. Sin embargo, suponen un potencial sobretratamiento e inherentemente están asociadas a una comorbilidad y deterioro funcional evitables (12)(42).

2.8.1. Prostatectomía radical

La prostatectomía radical tiene como objetivo la erradicación del cáncer, y siempre que sea posible, preservar la función de los órganos pélvicos. El procedimiento consiste en extirpar toda la próstata con su cápsula intacta y las vesículas seminales, seguido de una anastomosis vesico-uretral. Desde su descripción en 1904, la técnica ha evolucionado notablemente. Los abordajes quirúrgicos han evolucionado desde abordajes abiertos perineales y retropúbicos hasta técnicas laparoscópicas asistidas por robot (4).

La historia de la PR está inicialmente determinada por las dificultades encontradas para acceder al órgano. En 1867, Theodor Billroth realizó la primera prostatectomía parcial a través de un acceso perineal. En 1904, Hugh Hampton Young y William Stewart Hasted realizaron la primera prostatectomía perineal extracapsular con éxito (43) pero con el problema de falta de acceso a los ganglios linfáticos pélvicos (4). En 1991 se inició una nueva era en la cirugía de próstata con la primera prostatectomía laparoscópica. Un desarrollo que culminó con la introducción de Binder de la prostatectomía laparoscópica DaVinci en 2001 (43).

Aunque muy diferentes según las series, la vía de acceso y la experiencia del cirujano, las complicaciones globales de la prostatectomía radical se exponen en la siguiente tabla (Tabla 6):

Tabla 6. Complicaciones de la prostatectomía radical (44).

Complicaciones perioperatorias	%	Complicaciones tardías	%
Muerte perioperatoria	0-2,1	Incontinencia de esfuerzo leve	4-50
Urinoma	3,6	Incontinencia de esfuerzo grave	0-15
Retención aguda de orina	2,2	Impotencia	29-90
Linfocele (tras linfadenectomía extendida)*	10	Estenosis uretral	0,3
Infección del lecho quirúrgico	2,6	Estenosis del cuello vesical	2,3
Hematoma	1,1	Hernia incisional	0,3
Absceso	0,2	Obstrucción infravesical	1-1,5
Lesión rectal	0.02		

*Tras linfadenectomía limitada: 5%; tras linfadenectomía extendida: 10% (con acceso extraperitoneal 20%).

Las opciones de tratamiento no conservadoras para los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado incluyen la prostatectomía radical y la radioterapia. Actualmente no hay ensayos controlados aleatorizados que comparen su eficacia. Para los pacientes que desean un tratamiento no conservador, las guías clínicas establecidas recomiendan cualquiera de las opciones de tratamiento y los pacientes deben decidir en última instancia por si mismos que tratamiento realizar.

2.8.2. Radioterapia

La radioterapia externa y la braquiterapia son opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado. Ofrece tasas de supervivencia similares a las de la cirugía y con una calidad de vida similar a la de las técnicas quirúrgicas. La decisión de utilizarla está basada en un abordaje multidisciplinario que tiene en cuenta el estadio, el grado de Gleason, el PSA basal, la edad, la comorbilidad, la expectativa de vida, la puntuación en el IPSS, la calidad de vida y las tablas de estimación de factores pronósticos (44).

2.8.2.1. Radioterapia externa

En la actualidad el estándar de tratamiento es la RT externa de intensidad modulada con o sin RT guiada por imagen con una dosis mínima de 74 Gy 8 (4).

Las indicaciones y dosis de la RT radical en el CaP localizado ($T_{1-2c} N_0 M_0$) son:

- CaP localizado de bajo riesgo: dosis mínima ≥ 74 Gy, sin hormonoterapia asociada.
- CaP localizado de riesgo intermedio: dosis entre 76-81 Gy con hormonoterapia durante 6 meses antes de la RT.
- CaP localizado de alto riesgo: dosis recomendada entre 76-81 Gy con hormonoterapia adyuvante 24-36 meses.

2.8.2.2. Braquiterapia.

Consiste en el implante por vía transperineal, mediante control ecográfico, de semillas radioactivas en el interior de la próstata, reduciendo de esta manera la radiación periprostática. Dentro de este tipo de tratamiento se distingue la braquiterapia de baja tasa (LDR, low-dose rate) o de alta tasa (HDR, high-dose rate):

- Baja tasa (LDR): En ella el implante de semillas es permanente, liberando radiación durante semanas o meses. El elemento radiactivo de elección en estos casos es el yodo-125 (^{125}I). Es una técnica segura y eficaz en el tratamiento del CaP.

- Alta tasa (HDR): En este caso el implante no permanente de agujas permite administrar la radiación en minutos. Se utiliza el iridio-192 (^{192}Ir) a dosis entre 12 y 20 Gy y se combina con RT externa de al menos 45 Gy antes de la braquiterapia.

En cuanto a los efectos adversos de la radioterapia, la toxicidad aguda grave es menor del 3%. Sin embargo, las complicaciones locales leves o moderadas pueden ser significativas (disuria, frecuencia-urgencia, hematuria, diarrea, rectorragia, proctitis), así como las generales (cansancio, malestar) (44). Los síntomas obstructivos urinarios son más frecuentes en los pacientes tratados con braquiterapia, aunque la mayoría se resuelven en semanas o meses (Tabla 7).

Tabla 7. Toxicidad de la RT externa y la braquiterapia (44).

EFECTOS ADVERSOS			
TOXICIDAD AGUDA			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Genitourinaria	50%	20%	2%
Gastrointestinal	30%	10%	< 1%
TOXICIDAD TARDÍA			
Síntomas intestinales.....9,8%			
Síntomas urinarios15,9% (RAO 1,5-22% con braquiterapia).			
Incontinencia0-19%			
Disfunción eréctil24-65%			
Edema de piernas.....1,5%			
Neoplasias radioinducidas.....1-4% a los 10 años (vejiga, colon, recto).			

En los pacientes tratados con RT radical en el cáncer de próstata localizado (cT_{1-2c}), la tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica ($\text{PSA}_{\text{nadir}} + 2$) a los 5 años de seguimiento es del 98, 85 y 70% para pacientes con tumores de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. En la braquiterapia la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años es del 71-93% y a los 10 años del 65-85%.

2.9. Terapia focal

El tratamiento focal se realiza de forma habitual en numerosos órganos sólidos: riñón, tiroides, mama, hígado... En el caso del cáncer de próstata la terapia focal surge como una alternativa entre la vigilancia activa y el tratamiento radical (Figura 4).

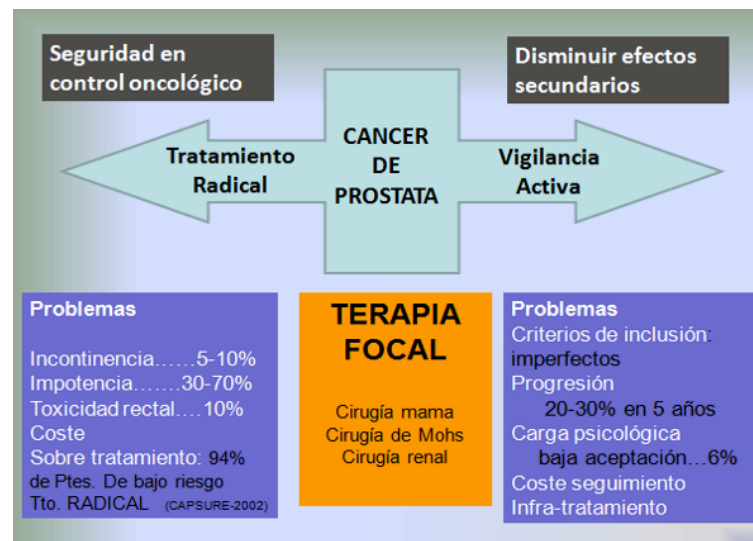


Figura 4. Terapia focal. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología (45).

El tratamiento de toda la glándula se considera en la actualidad el tratamiento óptimo para el cáncer de próstata localizado. Sin embargo, dado que dicho tratamiento puede dar como resultado daño del tejido circundante, como el esfínter urinario, el haz neurovascular, el intestino y la vejiga, un tratamiento focalizado para aquellas lesiones que se pudieran identificar con precisión podría ser una alternativa (46).

Aún cuando se reconoce el cáncer de próstata como una enfermedad heterogénea y multifocal (47)(48), también se acepta la existencia de una lesión dominante, llamada “lesión índice”, y definida como la de mayor volumen y mayor grado Gleason, como la lesión responsable de la progresión del cáncer (49). Esta lesión puede ser reconocida en estudios de prostatectomía radical hasta en un 65% de los pacientes tratados con cirugía radical, muchos de los cuales podrían ser tratados focalmente (50).

La terapia focal de la próstata se podría definir como el tratamiento de áreas específicas de la próstata para minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento y se ve facilitada por

las mejoras en los estudios de imagen del CaP (46), en concreto en la RMmp (51), que actualmente es clave no solo para la identificación de la lesión dentro de la próstata sino también para guiar su biopsia y para su tratamiento. Cuando se considera a un paciente para terapia focal, el diagnóstico adecuado es la clave del éxito. Las ventajas de utilizar la resonancia magnética y la biopsia guiada se han demostrado en diferentes estudios (52) (53) y resultan aún más importantes en el contexto de la terapia focal (54).

La ecografía transrectal (TRUS) fue la primera modalidad utilizada para la guía de imágenes en intervenciones de próstata y es más accesible en comparación con la resonancia magnética. Sin embargo, la guía de la resonancia magnética tiene numerosas ventajas. La mayoría de las lesiones de próstata no están bien delineadas en la ecografía (55). La RM puede identificar con mayor precisión el cáncer de próstata, cuantificar el volumen del tumor, permitiendo su monitorización en tiempo real. Su uso para dirigir las diferentes terapias focales es extremadamente útil para proporcionar imágenes anatómicas de alta resolución espacial y de contraste, así como imágenes en múltiples planos para referencia y correlación (54). Ya en 2014 el panel de consenso, presidido por el profesor Michael Marberger aprobó la utilización de RMmp para seleccionar pacientes para terapia focal (56). Por otra parte, tiene la capacidad de medir la distribución de la temperatura, de suma importancia dado que la mayoría de las terapias focales disponibles se basan en la destrucción celular térmica. También permite controlar la extensión de la zona de ablación en tiempo real (57). Desde el punto de vista técnico, las lesiones ubicadas en la zona anterior de la próstata o cercanas a estructuras críticas como la uretra o los haces neurovasculares, no son fácilmente accesibles usando TRUS, pero pueden estar al alcance mediante resonancia magnética (54).

En general, los efectos secundarios urinarios y sexuales adversos después de las terapias focales ocurren con menos frecuencia y persisten durante menos tiempo que tras tratamientos radicales como la PR. Sin embargo, los pacientes tratados no están completamente libres de efectos secundarios después del tratamiento focal. En el periodo post procedimiento inmediato, los más frecuentes son disuria leve y hematuria, aunque generalmente ceden en pocas semanas. Las complicaciones más graves como obstrucción

urinaria, estenosis o fístulas son menos frecuentes, pero en algunos casos pueden necesitar intervenciones secundarias (58).

La realidad es que asistimos a un enorme desarrollo del tratamiento focal gracias, sin duda, a las mejoras en las técnicas ablativas, pero, fundamentalmente, al gran avance de los estudios de imagen (59) y en concreto, de la RMmp de próstata (51) con el último impulso de la fusión RM-ECO transrectal, que nos permite no solo la identificación de la lesión sino también guiar su biopsia, para el tratamiento y el seguimiento. De esta forma, en muchos pacientes, el tratamiento focal podría ofrecer una opción terapéutica alternativa para el cáncer de próstata tanto frente a tratamientos radicales como la prostatectomía radical o la radioterapia, en algunos casos, como a la vigilancia activa, en otros, con lo que algunos llaman “Vigilancia super-activa” basada en la ablación de la lesión index y el seguimiento mediante PSA, RMmp periódicas y biopsia, si es necesaria (30).

Las opciones de la terapia focal (TF) son numerosas y la ablación focal puede reducir las complicaciones asociadas con el tratamiento de toda la glándula siempre que se mantenga la misma eficacia oncológica (46). Las fuentes de energía que se utilizan son múltiples: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), Crioterapia, Terapia vascular fotodinámica (TVF), Láser intersticial, Electroporación irreversible (IRE), Radiofrecuencia y Braquiterapia focal (60). Cada una tiene sus ventajas y sus desventajas (Tabla 8).

Tabla 8. Resumen de las energías disponibles en la terapia focal: ventajas y limitaciones (61).

	HIFU	Crioterapia	Braquiterapia	TVF-LASER	IRE
Abordaje	Transrectal	Transperineal	Transperineal	Transperineal	Transperineal
Monitorización	Ecografía.RM-mp. Ecografía con contraste.	Ecografía, RM-mp. Cistoscopia. Termosensores.	Ecografía.	Ecografía. RM-mp.	RM-mp.
Re-tratamiento	SI	SI	SI	SI	NO
Ventajas	Monitorización a tiempo real. Control preciso de lesión tras fusión. Acceso transrectal.	Resultados a largo plazo. Monitorización en tiempo real. Fácil acceso a todas localizaciones.	Fácil acceso a todas localizaciones. Rápida caída de dosis de radiación a escasos milímetros de la circunferencia.	Bajo coste.	Precisión del área de tratamiento.
Limitaciones	Ápex. Zona anterior. Volumen prostático.	Volumen prostático. Márgenes de seguridad, 10mm.	Urgencia miccional. Lesión uretral.	Anticoagulación. Pendiente de resultados.	Pendiente de resultados.

(HIFU: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad; TVF: Terapia vascular fotodinámica; IRE: Electroporación irreversible)

Asimismo, se ha sugerido que según la localización del tumor sería preferible utilizar diferentes terapias focales (62) (Figura 5).

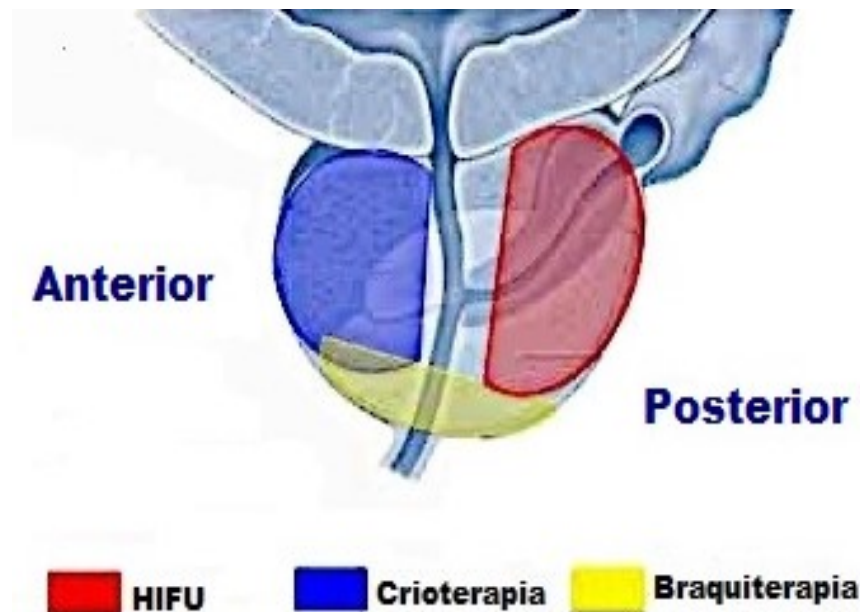


Figura 5. Modelo “à la carte” para la terapia focal del CP (61)

Los más utilizados son el HIFU y la Crioterapia. Ambos emplean un efecto térmico para destruir el tejido prostático: la Crioterapia, que utiliza temperaturas inferiores a -40°C y la terapia de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), que utiliza temperaturas por encima de 60°C (63).

La destrucción térmica del tejido tiene ciertos inconvenientes, dado que no es selectiva hacia las diferentes estructuras de la próstata (nervios, estroma, vasos, glándulas) y puede ocasionar daños colaterales. Especialmente a altas temperaturas, el efecto disipador de calor de los vasos intra y extra prostáticos puede llevar a un tratamiento insuficiente. Puede que no se alcance la precisión necesaria para tratar una zona de la próstata con una exactitud milimétrica. Estos procedimientos mínimamente invasivos tienen como objetivo proporcionar una seguridad oncológica equivalente a los tratamientos radicales, una toxicidad reducida y mejores resultados funcionales (4).

2.9.1. Crioterapia

El fundamento de la Crioterapia se deriva de los experimentos de Thomson y Joule (3). En los primeros estudios, la Crioterapia se asoció con tasas de complicaciones inaceptablemente altas y en gran parte se abandonó. Las mejoras en la localización y caracterización de los tumores, la instrumentación y los sistemas de aplicación del tratamiento han llevado a resurgir el interés en la Crioterapia para tratar el cáncer de próstata (64).

La Crioterapia utiliza técnicas de congelación del tejido bajo guía ecográfica para inducir la muerte celular por deshidratación, dando como resultado la desnaturalización de las proteínas, la rotura directa de las membranas celulares por los cristales de hielo y la estasis vascular y los microtrombos, lo que provoca el estancamiento de la microcirculación con apoptosis isquémica consecutiva (4). Uno de los principales avances que facilitó su uso, fue la aplicación de imágenes de ultrasonido transrectal de alta precisión (TRUS). Con este enfoque, el grado de congelación se puede controlar con precisión y la destrucción de tejido se monitoriza visualizando en tiempo real la próstata y las estructuras circundantes (64).

Los estudios indican que la crioablación local de células cancerosas se logra a temperaturas $\leq -40^{\circ}\text{C}$. Los sistemas de Crioterapia actuales utilizan el efecto Jules Thompson, en el que se comprime gas argón para lograr un efecto de congelación rápido y se utiliza gas helio para descongelar (30). Después de un episodio de congelación, las células son muy vulnerables a una lesión hipotérmica adicional con un segundo ciclo de congelación – descongelación, lo que produce la destrucción de muchas de las células que sobrevivieron anteriormente. Como fue informado por primera vez por Onik y col. (65), una serie de dos ciclos consecutivos de congelación – descongelación produce una crioablación del tejido más eficaz (66).

Las ventajas potenciales de la criocirugía en comparación con otras opciones terapéuticas en pacientes con CaP localizado incluyen (64):

- La capacidad de destruir las células cancerosas mediante un procedimiento relativamente no invasivo. Se asocia con una mínima pérdida de sangre y dolor, se tolera mejor que una prostatectomía radical abierta y tiene una convalecencia posterior al tratamiento más rápida. Estas diferencias pueden ser menos significativas

- en comparación con la prostatectomía mínimamente invasiva (robótica o laparoscópica).
- Se puede realizar con anestesia espinal en lugar de general, y, por tanto, se puede ofrecer a hombres que no son candidatos a cirugía debido a la edad avanzada o a las comorbilidades.
 - Se puede utilizar para tratar a hombres con enfermedad localizada o cáncer localmente recurrente después de la radioterapia inicial, ya que la crioablación se puede utilizar más de una vez, si es necesario.

Sin embargo, se necesita más experiencia y un seguimiento más prolongado para definir el papel de la Crioterapia focal en hombres con cáncer de próstata localizado. En este momento, los pacientes más aptos para dicha terapia focal incluyen aquellos con características de bajo riesgo (PSA sérico previo al tratamiento < 10 ng/ml, grado de Gleason 3+3 y estadio clínico T2a o inferior) y enfermedad unilateral (64).

2.9.2. Electroporación irreversible (IRE)

La electroporación es una técnica emergente, aprobada por la FDA, para la ablación de tejidos blandos, que utiliza pulsos eléctricos de alta tensión y baja energía que provocan la muerte celular. Estos impulsos eléctricos viajan entre dos o más electrodos incrementando la permeabilidad de las membranas celulares. Según la amplitud del campo, la duración y el número de pulsos eléctricos, este proceso puede ser temporal (electroporación reversible) o IRE permanente (electroporación irreversible) (3).

La electroporación reversible se emplea en electroquimioterapia para facilitar la entrada de agentes terapéuticos en la célula hasta la recuperación de la membrana celular (67). Por encima de un cierto umbral en la longitud y kV/cm de los impulsos eléctricos el daño de las membranas celulares se hace permanente, irreversible (IRE), conllevando a la muerte celular por un mecanismo no claramente conocido pero que parece ligado a la formación permanente de nanoporos en la membrana celular con imposibilidad de mantener la homeostasis y la consiguiente apoptosis celular (65)(68). Inicialmente, cuando se conoció, este efecto irreversible de la electroporación se consideró un efecto adverso no deseado (69)(70). Aún cuando se ha visto que los efectos térmicos de la IRE no pueden ser ignorados,

se considera que son controlables y restringidos al área tratada. Por ello, y al contrario que la Crioterapia o HIFU, se considera una técnica no ligada a ningún efecto térmico y desde su reciente aparición (2007) con un desarrollo de especial interés (71).

La IRE se ha utilizado para el tratamiento de tumores localizados y metastásicos en órganos como el riñón, el hígado, el páncreas y los pulmones (72). Tiene ciertas ventajas potenciales para la terapia focal del cáncer de próstata. Por un lado, teóricamente, no se pone en peligro el tejido que está fuera del campo eléctrico, ya que no hay efecto en esas áreas. Por otro lado, el tratamiento ha demostrado selectividad de tejido en estudios preclínicos, de manera que las estructuras de colágeno, como vasos, nervios y uretra, no parecen afectados (73).

Con las mismas consideraciones generales ya señaladas para cualquier terapia focal en la próstata, lo anterior y las primeras experiencias clínicas, hacen pensar que la IRE aplicada de manera focal a hombres con cáncer de próstata localizado y clínicamente significativo debe conllevar un buen control oncológico con escasos efectos secundarios (65).

2.9.3. Terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD)

La terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD) se ha estudiado para el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo como una alternativa a la vigilancia activa. Sin embargo, se requiere un seguimiento más prolongado y comparaciones con otras modalidades de tratamiento para evaluar el papel de este enfoque en hombres con cáncer de próstata de diagnóstico temprano. La TFD implica la administración intravenosa de un sensibilizador fotodinámico, padeliporfina, que posteriormente se activa por exposición local a luz láser infrarroja, dando como resultado la destrucción localizada de los vasos sanguíneos. La luz láser infrarroja se dirige al tejido mediante fibras ópticas insertadas en la zona de la próstata a tratar (64).

Actualmente, están disponibles y aprobados dos fotosensibilizadores: el WST09 y WST11 Tookad solubles (3), los cuales se utilizan para extirpar el tejido aplicando luz. Se cree que la formación de radicales de oxígeno es la base de los efectos tromboembólicos de la terapia fotodinámica (46). La terapia fotodinámica utilizando el fotosensibilizador Tookad es la única que ha demostrado en un ensayo clínico randomizado fase III menor riesgo de

progresión oncológica y menor tasa de conversión a tratamiento radical a 4 años de seguimiento frente a la Vigilancia activa en pacientes de bajo riesgo (74).

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión de ensayos clínicos fase II (PCM 201, PCM 202 y PCM 203) con WST11, Tookad® soluble VTP en pacientes con CaP localizado (75).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo, candidatos a Vigilancia Activa. • RM obligatoria en todos los casos. • Enfermedad órgano-confinada \leq cT2b-cN0/Nx-cTM0/Nx (cT2c radiológico aceptable). • PSA <10 ng/ml. • Volumen prostático <50 cc medido por ecografía. • Suma de Gleason 3+3, diagnosticado por biopsia transrectal ecodirigida. • En los ensayos PCM201 y PCM203, el patrón de Gleason 4 fue aceptado en pacientes con baja carga (<3 cilindros afectados y \leq 3 mm afectación máxima de cualquier cilindro). • En el ensayo PCM202 solo pacientes con enfermedad unilateral fueron incluidos. Solo \leq 50% de cilindros afectados y \leq 5 mm afectación máxima de cualquier cilindro.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier tratamiento previo o concomitante del CaP, incluyendo manipulación hormonal (excluyendo los inhibidores de la 5α-reductasa) en los últimos 6 meses, Radioterapia, Quimioterapia o RTU. • Uso de cualquier medicamento fotosensibilizador, desde 1 mes antes y hasta 1 semana después del tratamiento con Tookad® Soluble VTP.

(RM: resonancia magnética; RTU: resección transuretral; VTP: terapia vascular fotodinámica)

La tabla mostrada a continuación (Tabla 10) presenta los efectos adversos de los pacientes incluidos en los tres ensayos clínicos en fase II Tookad® Soluble VTP en pacientes con CaP localizado.

Tabla 10. Resumen de los eventos adversos y los eventos adversos severos de los pacientes incluidos en los tres ensayos clínicos Fase II con Tookad® Soluble VTP en pacientes con CaP localizado (75).

EVENTOS ADVERSOS (EAs)		EVENTOS ADVERSOS SEVEROS (EASs)	
Disuria	(33,3 %)	Necrosis extra-prostática.	(2)
Disfunción eréctil	(16,2 %)	Prostatitis	(2)
Dolor perineal	(15,4 %)	Dolor pélvico	(1)
Hematuria	(13,7 %)	Hematuria	(1)
Retención urinaria	(11,1 %)	Estenosis de uretra	(1)
Urgencia miccional	(9,4 %)	Epidídimo-orquitis	(1)

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existen diversas técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de próstata, y pese a ello, no se ha encontrado un tratamiento definitivo, ya que ningún procedimiento está exento de complicaciones. Por ello, surge la necesidad de ofrecer alternativas terapéuticas de menor morbilidad y oncológicamente seguras. Esto está facilitado por los avances en nuevas fuentes de energía y el desarrollo de técnicas de imagen como la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp), que se ha utilizado para seleccionar a pacientes en ensayos y ha llevado al desarrollo de nuevas terapias ablativas en el contexto de la terapia focal, siendo la herramienta de imagen estándar que permite biopsias dirigidas. Ésta se está mostrando como una fuerte alternativa al tratamiento radical, ya que podría preservar la función sexual y continencia urinaria (42)(43).

Dado que la terapia focal se ha realizado principalmente en lesiones más pequeñas de bajo riesgo donde la vigilancia activa es una opción válida, su eficacia debe compararse con la de la vigilancia activa, y por tanto se requieren estudios de seguimiento. En las lesiones de riesgo intermedio, un resultado oncológico comparable con un perfil de efectos secundarios más bajo serían las principales ventajas de la terapia focal en comparación con el tratamiento de toda la glándula, en una situación en la que se necesita un tratamiento activo (46).

Sin embargo, todavía existen numerosas cuestiones que se plantean acerca de estas nuevas modalidades de tratamiento focal. Entre ellas ¿cuál es la evidencia sobre la efectividad clínica de la terapia focal para cáncer de próstata localizado? ¿cómo se compara la terapia focal con el tratamiento radical en términos de complicaciones? ¿existe una mayor toxicidad para el tratamiento de rescate tras la recurrencia local después de la terapia focal en comparación con el tratamiento de toda la glándula? ¿cual es el protocolo de seguimiento más adecuado en cada caso y con que medios debemos realizarlo? (46).

Por otro lado, el papel de las técnicas de ablación como alternativa a la prostatectomía radical o la radioterapia a más largo plazo sigue siendo incierto. Se requiere experiencia adicional y un seguimiento más prolongado para comparar la tasa de control de la enfermedad y los perfiles de efectos secundarios con otras modalidades de tratamiento (64).

Esta es la motivación principal que nos lleva a realizar este trabajo, ya que si se demuestra un beneficio funcional u oncológico a más largo plazo, la terapia focal presentaría un avance significativo en el tratamiento del cáncer de próstata.

4. HIPÓTESIS

Atendiendo a la literatura, en referencia al tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado, existen descritas multitud de técnicas. Actualmente, no hay consenso sobre cual de ellas puede ser considerada el *gold standard* en el tratamiento de esta patología.

Es por ello, que la elección del tratamiento para el cáncer localizado recién diagnosticado continúa siendo un desafío para el médico. Tradicionalmente, la cirugía y la radioterapia han sido las opciones más recomendadas. Más recientemente, se recomienda la vigilancia activa como la opción de manejo preferente para un subconjunto de pacientes con cáncer localizado de bajo riesgo.

Una tendencia que encontramos en los últimos años dentro de este campo, es la de realizar la cirugía a través de técnicas mínimamente invasivas. Siguiendo esta tendencia, planteamos que **la terapia focal podría ser una opción válida para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.**

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal

- Describir los resultados oncológicos obtenidos con las diferentes técnicas de ablación focal disponibles para el cáncer de próstata.

5.2. Objetivos secundarios

- Analizar los resultados funcionales y el impacto de este tratamiento en la calidad de vida de los pacientes en comparación con los tratamientos radicales.
- Describir las complicaciones inmediatas obtenidas tras el tratamiento con Crioterapia, Tookad e IRE, así como la necesidad de terapia de rescate.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con la bibliografía publicada hasta el momento.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Entorno del estudio

Se incluyeron en el estudio pacientes valorados en la consulta del Servicio de Urología del Instituto Valenciano de Oncología (IVO) con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio.

La indicación de terapia focal se llevó a cabo tanto como primera opción de tratamiento como en pacientes que previamente habían estado en seguimiento mediante vigilancia activa y que presentaron progresión de la enfermedad o por preferencia del paciente debido a la ansiedad que esta le causaba.

6.2. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes que han sido intervenidos de cáncer de próstata mediante las distintas terapias focales llevadas a cabo desde el 7 de abril de 2008 hasta el 10 de marzo de 2021 en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Los tres tipos de terapia focal utilizadas han sido Crioterapia, Terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD) con el fotosensibilizador Tookad y Electroporación irreversible (IRE).

Los tratamientos focales realizados en el IVO han sido incluidos en Protocolos Europeos Prospectivos Multicéntricos. En el caso de la Crioterapia EUCaP (EUropean registry for CryoAblation of Prostate cancer) está asociado al protocolo de *Crioablación Focal para el cáncer de próstata localizado, clínicamente significativo: estudio de registro prospectivo y multicéntrico*. En el caso de Tookad Soluble VTP se realizó un estudio europeo aleatorizado Fase 3 para evaluar la eficacia de la terapia fotodinámica con diana vascular con Tookad (padeliporfina soluble para el cáncer de próstata) en comparación con la vigilancia activa (nº CLIN1001 PCM301). En cuanto a la terapia IRE, se realizó un estudio de intervención multicéntrico aleatorio de ciego sencillo y dos brazos para la evaluación de la electroporación irreversible en la ablación del cáncer de próstata.

6.3. Población y muestra

Se revisaron 135 pacientes con cáncer de próstata intervenidos mediante terapia focal en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO). De esta muestra inicial, 23 pacientes fueron excluidos de nuestro estudio por haber recibido radioterapia, braquiterapia u hormonoterapia previa, por lo que la muestra final es de 112 pacientes.

Dado que se han utilizado diferentes tipos de tratamiento focal, se describen los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de ellos.

6.3.1. Criterios de inclusión y exclusión de Crioterapia

Tabla 11. Criterios de inclusión y exclusión de Crioterapia focal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Resonancia magnética multiparamétrica previa al tratamiento. - Tumor unilateral (biopsia transperineal 20/30 cilindros) o bilateral de 2 áreas contiguas. - Gleason ≤ 7. - PSA <15 ng/ml. - T2a-b.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Sintomatología del tracto urinario inferior moderada/severa. - Paciente que no sea capaz de aceptar el seguimiento con biopsias de repetición. - Paciente que no quiera firmar el Consentimiento Informado. - Paciente que haya tenido cualquier tratamiento previo por el cáncer de próstata.

6.3.2. Criterios de inclusión y exclusión de IRE

Tabla 12. Criterios de inclusión y exclusión de electroporación irreversible (IRE).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Resonancia magnética multiparamétrica. - Cáncer de próstata unilateral confinado al órgano y confirmado histopatológicamente, con biopsias positivas adyacentes sobre biopsias de próstata con plantilla transperineal (estadio clínico T1c-T2a). - Suma Gleason 6 o 7. - PSA <15 ng/ml o PSA >15 ng/ml aconsejado con precaución. - Esperanza de vida > 10 años.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno hemorrágico con un TP > 14,5 segundos, TTP >34 segundos y recuento de plaquetas <140/uL. - Imposibilidad del sujeto de interrumpir la terapia anticoagulante y antiplaquetaria durante 7 días antes del procedimiento. - Infección activa del tracto urinario (ITU). - Historia de contractura del cuello de la vejiga. - Asignación quirúrgica a categoría de anestesia IV o superior. - Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal. - Concurrencia de enfermedad debilitante importante. - Neoplasia previa o concurrente, excepto carcinoma de células basales de la piel. - Historia cardíaca incluyendo arritmias, DCI o marcapasos. - Calcificaciones en la próstata mayores de 5 mm. - Tratamiento biológico o de quimioterapia para el cáncer de próstata. - Terapia hormonal para el cáncer de próstata en los 6 meses anteriores al procedimiento. - Irradiación anterior de la pelvis. - Resección transuretral de la próstata en los 6 meses anteriores al procedimiento. - Irradiación anterior de la pelvis. - Cirugía rectal anterior (excepto hemorroides).

(TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; ITU: infección del tracto urinario; DCI: desfibrilador cardioversor implantable).

6.3.3. Criterios de inclusión y exclusión de Tookad

Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión de terapia fotodinámica dirigida vascular con el fotosensibilizador Tookad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de próstata de bajo riesgo diagnosticado mediante TRUS utilizando de 10 a 24 núcleos, dentro de los 12 meses de la inscripción y que muestre: adenocarcinoma de próstata Gleason $\leq 3+3$, dos o tres núcleos positivos para cáncer y una longitud máxima del núcleo del cáncer de 5 mm en cualquier núcleo. - Estadio clínico de cáncer hasta T2a. - Nivel sérico de PSA ≤ 10 ng/ml. - Volumen de la próstata entre 25 y 70 cm³. - Sujetos masculinos de 18 años o más.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Falta de voluntad para aceptar la asignación al azar a cualquiera de los dos brazos del estudio. - Cualquier tratamiento previo o actual para el cáncer de próstata, incluidos la cirugía, radioterapia (externa o braquiterapia) o quimioterapia. - Cualquier intervención quirúrgica por hipertrofia prostática benigna. - Expectativa de vida inferior a 10 años. - Cualquier condición o antecedente de enfermedad o cirugía que pueda plantear un riesgo adicional para el paciente sometido al procedimiento Tookad. - Participación en otro estudio clínico y receptor de un producto en investigación dentro de 1 mes de la entrada al estudio. - Sujeto incapaz de comprender el documento de información del paciente, dar su consentimiento o completar las tareas del estudio. Sujeto bajo custodia o en residencia en un hogar de ancianos o centro de rehabilitación. - Contraindicación para estudios de resonancia magnética RM (por ejemplo: marcapasos, antecedentes de reacción alérgica al galodinio) o factores que excluyen la lectura precisa de la resonancia magnética pélvica (por ejemplo: prótesis de cadera).

(TRUS: ecografía transrectal; PSA: antígeno prostático específico; RM: resonancia magnética).

6.4. Protocolos de seguimiento

A continuación, se muestran los protocolos de seguimiento empleados en el IVO para cada una de las terapias focales descritas en nuestro trabajo.

6.4.1. Crioterapia

Tabla 14. Protocolo seguimiento Crioterapia. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología.

Visitas	Día -1	Día 0	3 mes	6 meses	9 meses	11 meses	1 año	15 meses	18 meses	21 meses	23 meses	2 años
Consentimiento informado	x											
TR*	x		x	x	x		x	x	x	x		x
Análisis PSA en sangre*	x		x	x	x		x	x	x	x		x
RMmp	x					x					x	
Biopsia Transperineal	x						x					x

*semestral de los 2 a los 4 años y a partir de los 4 años anual (TR: tacto rectal; PSA: antígeno prostático específico; RMmp: Resonancia magnética multiparamétrica).

6.4.2. IRE

Tabla 15. Protocolo seguimiento IRE. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología.

Visitas	Día -1	Día 0	24 horas	2 semanas	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	1 año	18 meses	2 años	30 meses	3 años	4 años	5 años
Historia médica	x														
Examen físico	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Consentimiento informado	x														
Análisis de sangre	x														
Análisis PSA en sangre	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cuestionario IIEF, IPSS	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Puntuaciones de dolor (VAS)	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
RMmp	x						x		x		x		x	x	x
Biopsias con plantilla transperineal	x								x	Si hay sospecha	Si hay sospecha	Si hay sospecha	Si hay sospecha	Si hay sospecha	Si hay sospecha
Ecografía con contraste (si está disponible)	x									x	x	x	x	x	x

(PSA: antígeno prostático específico; IIEF: Índice internacional de función eréctil; IPSS: Índice internacional de síntomas prostáticos; VAS: Escala visual analógica; RMmp: Resonancia magnética multiparamétrica).

6.4.3. Tookad

Tabla 16. Protocolo seguimiento Tookad. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología.

Procedimiento	V1 inclusión	V2 R*	V3 M3	V4 M6	V5 M9	V6 M12	V7 M15	V8 M18	V9 M21	V10 M24
Informado consentimiento	x									
TR	x		x	x	x	x	x	x	x	x
PSA	x		x	x	x	x	x	x	x	x
PSA Velocidad			x	x	x	x	x	x	x	x
TRUS biopsia	≤12 meses Antes de **					x [◇]				x
Sangre Muestreo por laboratorio pruebas	x						x		x	
PROMS***									x	
QoL (EQ5D)										x

R* = visita de aleatorización (La aleatorización por IWRS se puede realizar entre V1 y V2, una vez que estén disponibles todos los datos necesarios para confirmar la elegibilidad); D = días; M = meses.
 ** la biopsia de calificación TRUS debe tener de 10 a 24 núcleos.
 *** PROM = IIEF, IPSS
 ◇ A los 12 meses +/- 2 meses.

6.5. Variables y fuentes de información

En nuestro estudio analizaremos las siguientes variables:

- Edad de los pacientes al diagnóstico y en el momento del tratamiento.
- Valor de PSA (ng/ml) previo al tratamiento.
- Volumen prostático previo al tratamiento focal calculado mediante ecografía o RM según cada protocolo.
- Categoría clínica (cT) al diagnóstico.
- Grado de Gleason en la biopsia.
- Intensidad de los síntomas del tracto urinario inferior mediante el cuestionario IPSS al diagnóstico y seguimiento.
- Grado de disfunción eréctil (IIEF5) al diagnóstico y seguimiento.
- Tiempo de seguimiento desde el diagnóstico.
- Tiempo de seguimiento desde el tratamiento focal.
- Estado final del paciente.

Todas las variables fueron obtenidas de la base de datos de la Fundación IVO.

El IPSS (International Prostate Symptoms Score) (Tabla 17) es un cuestionario que se entrega al paciente para valorar la intensidad de los síntomas del tracto urinario inferior durante los últimos 30 días. Consta de 7 preguntas, cada una de ellas con una puntuación de 0-5 puntos (de menor a mayor intensidad) lo que resulta en un rango de puntuación total comprendido entre 0 y 35 puntos. El cuestionario incluye una octava pregunta, que informa sobre el grado en el que los síntomas repercuten en la calidad de vida del paciente (CdV), su rango de puntuación oscila entre 0 y 6 puntos de menor a mayor repercusión (Anexo 7).

De esta forma se puede obtener una estimación objetiva de la intensidad de los síntomas del paciente, lo cual resulta útil en la valoración del tipo de tratamiento, en la respuesta al mismo y en el seguimiento. Una variación en la puntuación del cuestionario de 3-4 puntos se considera clínicamente significativa.

Para valorar el grado de disfunción eréctil se emplea el cuestionario IIEF-5 (International Index Erectile Function) (Tabla 18) que consta de cinco preguntas, cada una de ellas con una puntuación de 1-5 puntos, lo que resulta en una puntuación total mínima de 5 puntos y una máxima de 25. La puntuación obtenida caracteriza la gravedad de la disfunción eréctil (Anexo 8).

Tabla 17. Intensidad de los síntomas urinarios (IPSS)

Interpretación de la puntuación en el IPSS:
Sintomatología (preguntas 1–7):
0-7 puntos: sintomatología leve
8-19 puntos: sintomatología moderada
20-35 puntos: sintomatología grave
Afectación de la calidad de vida (pregunta 8):
0-2 puntos: ligera
3 puntos: moderada
4-6 puntos: severa

Tabla 18. Interpretación de la gravedad de la disfunción eréctil (IIEF5)

Puntuación	Grado de DE
22-25	No DE
17-21	DE leve
12-16	DE leve-moderada
8-11	DE moderada
5-7	DE severa

(DE: disfunción eréctil)

6.6. Técnica quirúrgica

Para poder establecer correctamente las distintas opciones terapéuticas es necesaria una técnica diagnóstica que pueda caracterizar de forma precisa el cáncer de próstata. La identificación precisa del tumor va a permitir una mayor agresividad terapéutica en la lesión, mientras se preserva el tejido glandular no canceroso.

La biopsia transperineal por fusión, combinando la ecografía transrectal con la resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMmp) nos va a permitir realizar las biopsias dirigidas al área sospechosa indicada en la resonancia, así como orientar la indicación terapéutica.

El protocolo de mapeo prostático de la Fundación IVO (Figura 6) se utiliza para todos los pacientes con cáncer de próstata y potencialmente candidatos para terapia focal, excepto en los pacientes tratados con Tookad en los que el diagnóstico se realizaba con Biopsia Transrectal.

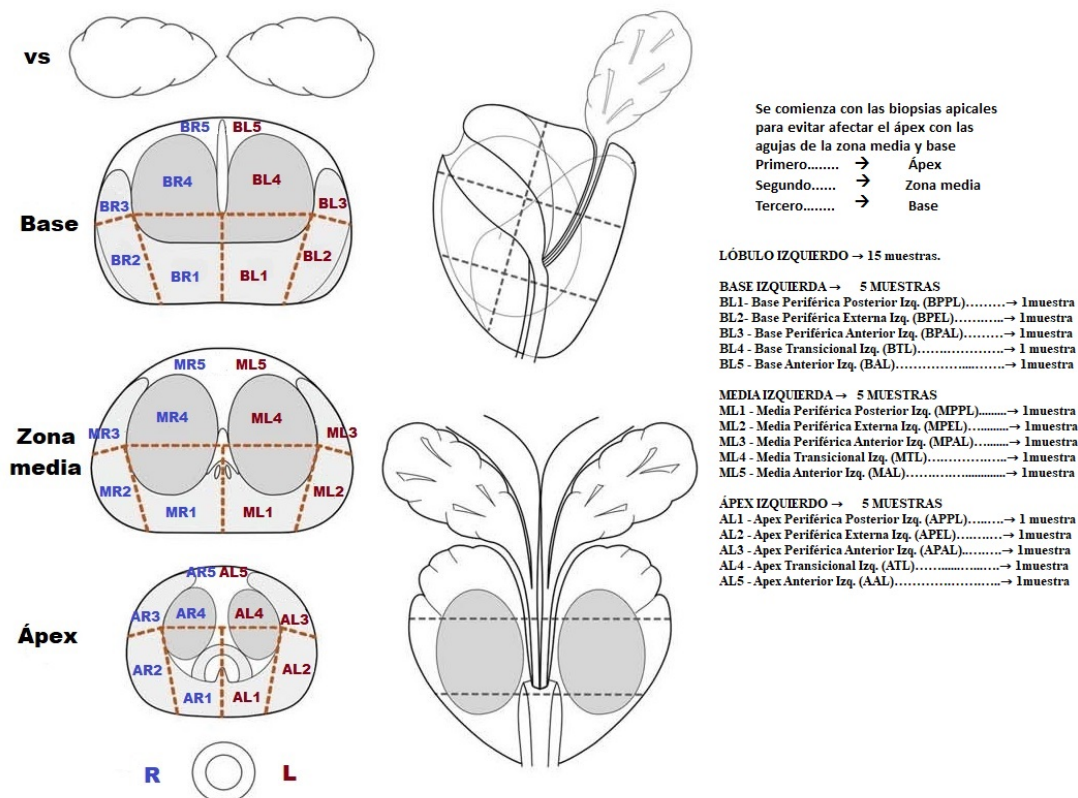


Figura 6. Mapeo prostático empleado en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología. (45)

6.6.1. Crioterapia

La preparación preoperatoria consiste en la aplicación de un enema y antibióticos profilácticos por vía intravenosa el día de la intervención. El procedimiento puede realizarse bajo anestesia regional o general con el paciente en posición de litotomía. Al comienzo de la intervención se debe realizar una inspección cistoscópica de la uretra, la próstata, la vejiga y los orificios ureterales (64) (76) .

El dispositivo de Crioterapia consta de un sistema guiado por ultrasonido, crioagujas de calibre 17, termopares y entradas de argón y helio. Durante el procedimiento se realizan dos ciclos de congelación y descongelación. Se colocan múltiples sondas de temperatura a lo largo de la próstata y entre la próstata y el recto para controlar la temperatura y evitar daños a los tejidos circundantes. Utilizando imágenes TRUS de alta precisión, las crio sondas se colocan mediante un abordaje transperineal percutáneo dentro del tumor prostático con una distancia de <20 mm entre sí. Idealmente las agujas deben estar a más de 10 mm de la uretra y la capsula posterior prostática (3) (64). Después del procedimiento, se coloca un catéter uretral, que se puede retirar una semana después (76).

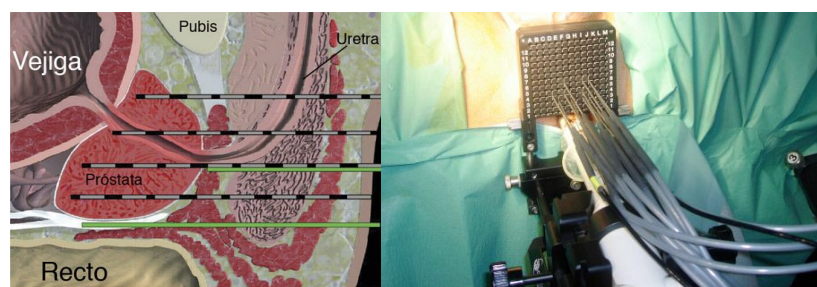


Figura 7. Procedimiento Crioterapia. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología (45).

6.6.2. IRE

Este procedimiento se lleva a cabo bajo anestesia general en posición supina y parálisis muscular completa para evitar las contracciones durante el mismo, se administra profilaxis antibiótica y se coloca un catéter suprapúbico o uretral. El procedimiento tiene una duración aproximada de 45 a 90 minutos.

El dispositivo IRE consta de un generador de corriente continua de baja energía y sondas en forma de aguja. Bajo la guía de TRUS, se colocan sondas en paralelo a una distancia fija, siendo la distancia recomendada entre 10 y 20 mm. Hay una aguja que activa a las otras, cuyo tamaño de punta varía de 5 a 20 mm. Esto debe tenerse en cuenta al decidir el área de ablación objetivo, ya que las sondas deben colocarse al menos a 5 mm de la uretra, el recto y el esfínter para evitar daños. Después de la colocación de las sondas, se indican en el generador los parámetros apropiados para el voltaje, el número de pulsos y la longitud de pulso. En un primer lugar, se administra un pulso de prueba para caracterizar la dinámica de la corriente eléctrica entre cada par de sondas durante la ablación. Los voltajes se eligen para lograr una fuerza de campo eléctrico efectivo de >1500 voltios/cm. El catéter se mantiene colocado durante 24 horas. (3).

La evaluación macroscópica de la próstata después de la ablación con IRE muestra lesiones con una zona necrótica blanca central rodeada por una zona roja oscura externa (Figura 8).

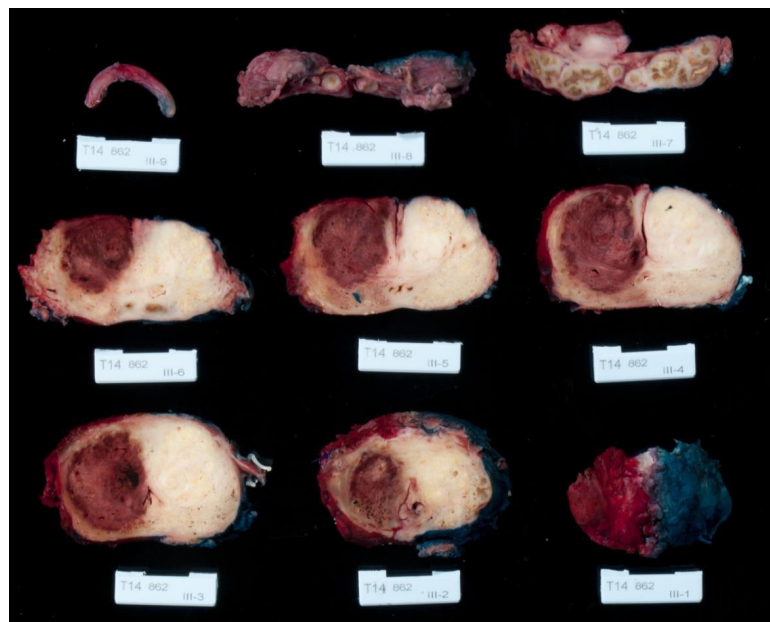


Figura 8. Fotos macroscópicas de preparados microscópicos de la próstata.
 Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología (45)

6.6.3. Tookad

El procedimiento se realiza bajo anestesia general, recomendándose una relajación muscular completa, en posición supina y se coloca un catéter urinario. Los catéteres de inserción de fibras (FIC) se colocan de forma transperineal bajo guía ecográfica. Para evitar la fototoxicidad debida a la administración intravenosa de un sensibilizador fotodinámico

(padeliporfina), los pacientes deben estar protegidos de la luz que no proviene del procedimiento.

Una vez se colocan los FIC, con un margen de seguridad de 5 mm desde la uretra, la pared rectal, el esfínter y la cápsula, las fibras ópticas se calibran para ajustar la energía suministrada y se insertan en los catéteres de inserción de fibras. Se infunde por vía intravenosa un bolo único de 4 mg/kg del fotosensibilizador Tookad soluble durante diez minutos y se activa mediante iluminación con una dosis de luz de 200 J/cm, comenzando al final de la infusión y durante un periodo de 22 minutos, alcanzando su concentración sérica máxima. El procedimiento tiene una duración aproximada de 1,5-2 horas. En el postoperatorio, se mantiene al paciente bajo luz tenue durante 6 horas aproximadamente y tras retirar la sonda urinaria, a las 24 horas, es dado de alta. Debería evitar la exposición directa a la luz solar durante 48 horas, pudiéndose administrar un alfabloqueante para disminuir el riesgo de síntomas del tracto urinario inferior (3).

6.7. Métodos y análisis estadísticos

Para la descripción de variables continuas se utilizaron medidas de dispersión y centralización. Con respecto a la distribución de las variables categóricas se estudiaron mediante tablas de frecuencia. En el caso de necesidad de comparación de variables categóricas se realizó el test de chi-cuadrado (χ^2) de Pearson y en el caso de variables continuas el test t de Student cuando la normalidad pudo ser aceptada y la Prueba de U de Mann-Whitney en el caso contrario. Se utilizó el enfoque de Kaplan-Meier para el análisis de seguimiento y la prueba de Log-Rank para la comparativa de grupos. Se utilizaron pruebas de 2 colas con un nivel de significatividad del 5%. El análisis estadístico se utilizó usando el software estadístico R v.3.6.3.

6.8. Búsqueda bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica se lleva a cabo a través de la base de datos Medline, empleando como buscadores principales Pubmed, utilizando también ClinicalKey y UpToDate (Wolters Kluwer Health) mediante palabras clave como “prostate cáncer”, “focal therapy”, “cryotherapy”, “irreversible electroporation (IRE)”, “vascular directed photodynamic

therapy (PDT)", "Tookad", multiparametric MRI ", restringiendo los resultados a los 10 últimos años cuando era posible. También se han consultado las últimas guías de la Asociación Europea de Urología (AEU) así como diversos autores de referencia que constan en ellas.

6.9. Consideraciones éticas

Este estudio se ha realizado bajo el amparo de los protocolos de investigación CAPROSIVO: Crioterapia, IRE y Tookad, aprobados previamente por el Comité de Ética de Investigación (CEI) de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO): *“Mortalidad Cáncer específica, mortalidad global y seguimiento funcional (continencia y disfunción eréctil) de los pacientes tratados con cáncer de próstata en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología”* (Anexo 1), *“Estudio de intervención multicéntrico aleatorio de ciego sencillo y dos brazos para la evaluación de la Electroporación irreversible (IRE) en la ablación de cáncer de próstata”* (Anexo 2) y *“Estudio Europeo aleatorizado, en fase III, para evaluar la eficacia y la seguridad de Tokaad ® soluble para el cáncer de próstata en comparación a la Vigilancia activa”* (Anexo 3) en los que se cumple la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Nuestro trabajo es un estudio retrospectivo que no ha implicado actuación sobre los pacientes. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ser sometidos a la cirugía electiva (Anexo 4)(Anexo 5)(Anexo 6). No hay datos en este estudio que permitan identificar a los pacientes, conservando así su anonimato, privacidad y confidencialidad. Se ha respetado escrupulosamente la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 y la Disposición 1200 del BOE núm. 31 de 2017. Orden SSI/81/2017, de 19 de enero, por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, destinada a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.

7. RESULTADOS

7.1. Datos generales de la muestra

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 7 de abril del 2008 y el 10 de marzo de 2021, 135 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata han sido intervenidos mediante terapia focal en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO). De esta muestra inicial, fueron excluidos 23 pacientes por tener radioterapia, braquiterapia u hormonoterapia previas. Por tanto, los pacientes que han cumplido los criterios de inclusión son 112 y son los que conforman la muestra del presente estudio.

Dentro de la terapia focal, describimos tres tipos de tratamiento: Crioterapia, Tookad e IRE. En la tabla mostrada a continuación (Tabla 19) podemos observar el número de pacientes incluidos en cada uno de los tipos de terapia focal analizados en nuestro trabajo. De los 112 pacientes tratados mediante terapia focal, 43 (38,39%) recibieron Crioterapia, 8 pacientes (7,14%) fueron tratados mediante Tookad y 61 pacientes (54,46%) mediante IRE.

Tabla 19. Distribución de la muestra por tipo de terapia focal

Tipos de terapia focal		
	N	%
Crioterapia	43	38,39
Tookad	8	7,14
IRE	61	54,46
Total	112	100,00

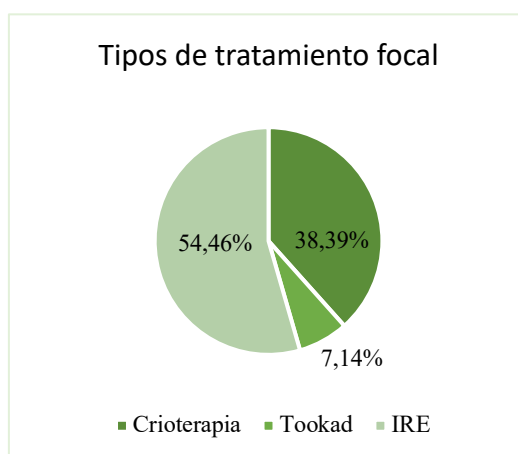


Figura 9. Distribución de la muestra según el tipo de terapia focal.

7.2. Descriptivo de variables según el tipo de terapia focal

En primer lugar, es importante conocer las características de los pacientes a los que se les ha realizado los diferentes tipos de tratamiento focal a través de las variables diagnósticas más relevantes.

7.2.1. Edad al diagnóstico y al tratamiento

En el momento del diagnóstico (Tabla 20) la mediana de edad de los pacientes fue de 65,77 años (RIC: 59,93- 70,23). Según el tratamiento recibido observamos que los 43 pacientes que recibieron Crioterapia como tratamiento focal tenían una mediana de edad al diagnóstico de 67,56 años (RIC: 63,70 - 72,29), los 8 pacientes tratados mediante Tookad de 65,50 años (RIC: 62,53-66,80) y por último, los 61 pacientes que fueron tratados mediante IRE tenían una mediana de edad al diagnóstico de 63,85 años (RIC: 58,62-69,39).

En cuanto a la edad en la que se llevó a cabo el tratamiento focal (Tabla 20) la mediana de edad fue de 66,07 años (RIC: 60,43-71,17). Según el tratamiento recibido, la mediana de los pacientes tratados con Crioterapia fue de 69,44 años (RIC: 64,28-73,59), en los pacientes tratados con Tookad fue de 65,70 años (RIC: 63,02-67,03) y en los pacientes tratados mediante IRE de 64,51 años (RIC: 58,94-69,59).

Tabla 20. Distribución de la muestra por edad al diagnóstico y edad al tratamiento.

Variable	Tipo de terapia focal				P-value
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	
N (%)	112 (100%)	43 (38,39 %)	8 (7,14%)	61(54,46%)	
Edad al diagnóstico (años)	65,77	67,56	65,50	63,85	0,034
Mediana (RIC)	(59,93-70,23)	(63,70-72,29)	(62,53-66,80)	(58,62-69,39)	
Edad al tratamiento (años)	66,07	69,44	65,70	64,51	0,012
Mediana (RIC)	(60,43-71,17)	(64,28-73,59)	(63,02-67,03)	(58,94-69,59)	

(N: número de pacientes, RIC: rango intercuartílico)

7.2.2. PSA y volumen prostático al diagnóstico

Como se puede ver (Tabla 21), la mediana de PSA es de 5,86 ng/ml (RIC: 4,09-8,38) siendo el valor más elevado en los pacientes que han recibido Crioterapia con una mediana de PSA de 6,56 ng/ml (RIC: 4,61-10,18) y el valor de PSA más bajo en los pacientes que han sido tratados mediante IRE con un mediana de 5,10 ng/ml (RIC: 3,88-6,85).

En cuanto al volumen prostático prefocal (Tabla 21) podemos observar que la mediana global de los pacientes tratados con terapia focal es de 43,75 cm³ (RIC: 30,00-60,20), siendo en este caso el valor máximo de volumen prostático el de aquellos tratados mediante IRE con una mediana de 44,00 cm³ (RIC: 33,00-56,75) y el valor mínimo el de los pacientes tratados con Tookad, con una mediana de 42,40 cm³ (RIC: 29,78-50,55) con unos valores similares a los obtenidos en los pacientes tratados mediante Crioterapia, siendo en éstos la mediana de 42,90 cm³ (RIC: 30,00-70,00).

Tabla 21. PSA al diagnóstico y volumen prostático al diagnóstico

Variable	Tipo de terapia focal				P-value
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	
PSA al diagnóstico (ng/ml)	5,86	6,56	6,30	5,10	0,067
Mediana (RIC)	(4,09-8,38)	(4,61-10,18)	(3,82-7,58)	(3,88-6,85)	
Volumen prostático (cm³)	43,75	42,90	42,40	44,00	0,823
Mediana (RIC)	(30,00-60,20)	(30,00-70,00)	(29,78-50,55)	(33,00-56,75)	

(N: número de pacientes; RIC: rango intercuartílico; PSA: antígeno prostático específico)

7.2.3. Categoría clínica del tumor al diagnóstico

En la tabla mostrada a continuación (Tabla 22) podemos ver la categorización clínica del tumor que presentan los pacientes en el momento del diagnóstico. En primer lugar, es destacable que el 91,10% de los pacientes que han recibido terapia focal son diagnosticados de cáncer de próstata cuando presentan un cT1c, siendo un 100% de los pacientes que han recibido Tookad los que presentan esta categorización clínica del tumor al diagnóstico. Los pacientes tratados mediante Crioterapia presentan un cT1c en un 90,70% de los casos, siendo un 6,98% de pacientes los que tuvieron un cT2a y un 2,33% los que tuvieron un grado cT1b

al diagnóstico. Por último, en el caso de los pacientes tratados mediante IRE presentan una categorización clínica de tumor más heterogénea, sin embargo, en este caso también la mayoría (90,16%) presentaron un cT1c al diagnóstico del tumor.

Tabla 22. cT al diagnóstico.

Variable	Tipo de terapia focal				P-value
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	
cT al diagnóstico	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	0,69
cT1b	1 (0,90%)	1 (2,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
cT1c	102 (91,10%)	39 (90,70%)	8 (100,00%)	55 (90,16%)	
cT2a	7 (6,20%)	3 (6,98%)	0 (0,00%)	4 (6,56%)	
cT2b	2 (1,80%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (3,28%)	

7.2.4. Grado de ISUP al diagnóstico

Si analizamos el grado de ISUP al diagnóstico (Tabla 23), vemos como el 52,70% de los pacientes presentaron un ISUP 1, siendo el 100% de los pacientes tratados con Tokaad. En el caso de los tratados con Crioterapia se observó tanto el ISUP 1 como el ISUP 2 en un 41,86% de pacientes, siguiéndole el ISUP 3 con un 11,63%, mientras que solo dos pacientes (4,65%) presentaron ISUP 4. En un 54,10% de los pacientes tratados con IRE se observó un ISUP 1, en 40,98% ISUP 2 y sólo en tres pacientes (4,92%) ISUP 3.

Tabla 23. Grado de ISUP al diagnóstico.

Variable	Tipo de terapia focal				P-value
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	
ISUP al diagnóstico	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	0,041
ISUP 1	59 (52,70%)	18 (41,86%)	8 (100,00%)	33 (54,10%)	
ISUP 2	43 (38,40%)	18 (41,86%)	0 (0,00%)	25 (40,98%)	
ISUP 3	8 (7,10%)	5 (11,63%)	0 (0,00%)	3 (4,92%)	
ISUP 4	2 (1,80%)	2 (4,65%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

7.2.5. Clínica al diagnóstico

En este apartado de los resultados, evaluamos las variables relacionadas con la clínica del paciente al diagnóstico de cáncer de próstata (Tabla 24). En primer lugar, analizamos los valores obtenidos de IPSS y vemos que la media de los pacientes que han recibido terapia focal era de 10,96 (DE: $\pm 5,95$). Si lo dividimos en función del tipo de tratamiento focal, vemos que los pacientes tratados mediante Tookad tenían una media de IPSS al diagnóstico de 11,62 (DE: $\pm 5,42$), siendo estos los de mayor puntuación. Los tratados con IRE presentaban una media de IPSS ligeramente inferior, de 11,43 (DE: $\pm 6,87$), mientras que en los pacientes tratados con Crioterapia la media de IPSS al diagnóstico fue de 10,16 (DE: $\pm 4,50$).

A continuación, analizaremos la puntuación obtenida en el cuestionario IIEF5 (Tabla 24) para valorar el grado de disfunción eréctil, en el que obtenemos una media global de 17,92 (DE: $\pm 7,36$). En función del tratamiento recibido, vemos que aquellos pacientes tratados con IRE tienen una puntuación notablemente superior y por tanto, mayor disfunción eréctil al diagnóstico que el resto de pacientes, con una media de 20,74 (DE: $\pm 6,43$). Mientras que los pacientes tratados mediante Crioterapia y Tookad presentan una puntuación de IIEF5 más homogénea, con una media de 14,16 (DE: $\pm 7,53$) y 16,62 (DE: $\pm 2,50$) respectivamente.

Tabla 24. Clínica al diagnóstico: valor de IPSS, IIEF5 y potencia.

Variable	Tipo de terapia focal				P-value
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	
IPSS al diagnóstico Media (DE)	10,96 (5,95)	10,16 (4,50)	11,62 (5,42)	11,43 (6,87)	0,598
IIEF5 al diagnóstico Media (DE)	17,92 (7,36)	14,16 (7,53)	16,62 (2,50)	20,74 (6,43)	<0,001
Potencia al diagnóstico:	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	<0,001
No	36 (32,40%)	21 (50,00%)	5 (62,50%)	10 (16,39%)	
Si	75 (67,60%)	21 (50,00%)	3 (37,50%)	51 (83,61%)	

(IPSS: Índice internacional de síntomas prostáticos; IIEF5: Índice internacional de función eréctil; DE: desviación estándar)

Para finalizar y en relación con lo anterior (Tabla 24), analizamos la potencia sexual al diagnóstico de cada uno de los tres grupos de pacientes (Figura 10), en la que observamos que de los pacientes tratados mediante IRE únicamente un 16,39% tenían potencia sexual al diagnóstico. En cambio, un 50% de los pacientes tratados con Crioterapia la presentaban al diagnóstico y un 37,50% de los tratados con la técnica Tokaad. Por tanto, esta variable muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p\text{-value} < 0,001$) entre los tres grupos.

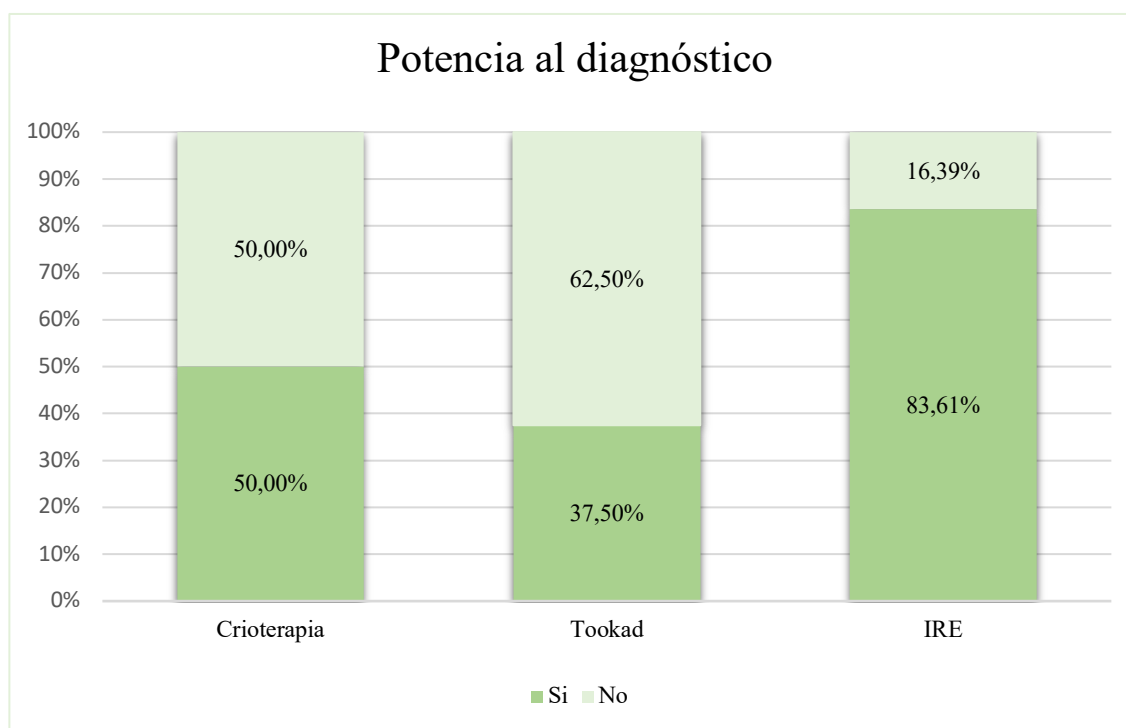


Figura 10. Potencia sexual al diagnóstico.

7.3. Seguimiento y evolución de los pacientes

Todos los pacientes por protocolo deben tener un IPSS al diagnóstico, al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año del tratamiento. Los pacientes con un retratamiento antes de alcanzar la fecha del cuestionario serán descartados.

Al primer mes del tratamiento focal la media del IPSS, 12,62 (DE: $\pm 5,21$), se eleva respecto a la media al diagnóstico, 10,96 (DE: $\pm 5,95$). Sin embargo, a partir del tercer mes observamos una tendencia negativa con una media de 10,07 (DE: $\pm 4,97$), con lo que, exceptuando la

tendencia al incremento del primer mes, se aprecia una mejoría en los síntomas urinarios (Tabla 25).

Tabla 25. IPSS al diagnóstico y seguimiento al 1º mes, 3º mes, 6º mes y al año.

IPSS	N	Media	Desviación estándar	Diferencia de la media*	P-value
Al diagnóstico	112	10,96	5,95	-	0.598
Al 1º mes	106	12,62	5,21	1,69	
Al 3º mes	101	10,07	4,97	-0,75	
Al 6º mes	96	9,75	5,21	-1,28	
Al año	74	9,11	4,73	-1,80	

*Diferencia de la media de cada mes respecto de la media al diagnóstico

Podemos representar esto gráficamente (Figura 11) para ver esa tendencia positiva del IPSS al primer mes y esa bajada progresiva del IPSS a partir de entonces. Sin embargo, debido a que no todos los pacientes tienen seguimiento hasta el año, seleccionamos únicamente aquellos que tengan todos los datos completos, 72 pacientes. Además, serán solo pacientes que si han tenido retratamiento focal, haya sido después del primer año del tratamiento inicial, para que no influya en nuestros resultados.

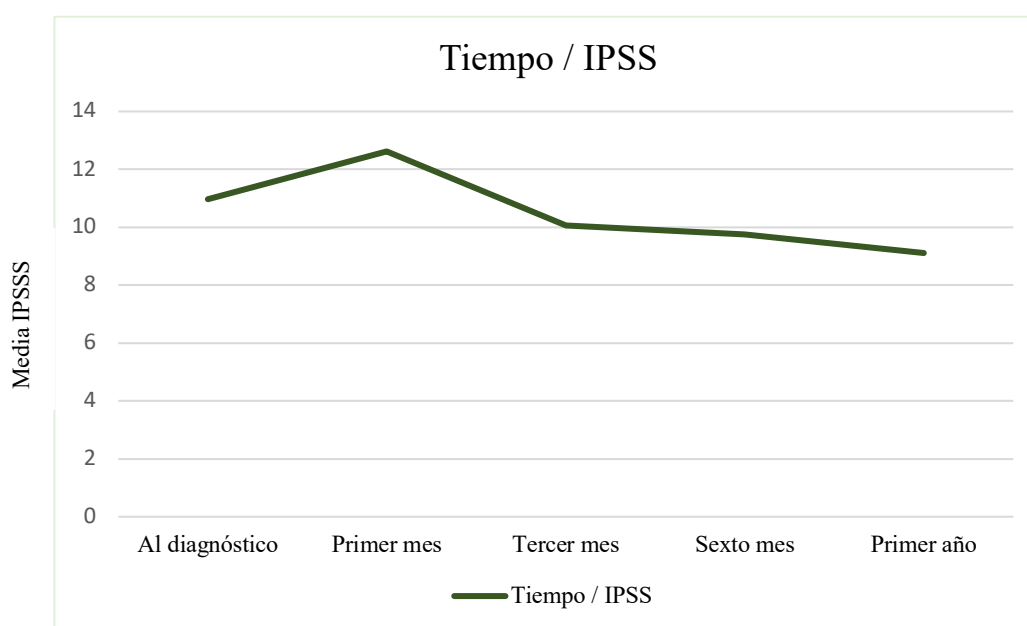


Figura 11. Seguimiento del IPSS al diagnóstico, primer, tercer, sexto mes y al año.

Al igual que hemos analizado el seguimiento del IPSS, vamos a realizar un gráfico similar con el seguimiento del IIEF5 (Tabla 26). Incluiremos sólo los pacientes que tengan el seguimiento completo hasta el primer año, siendo un total de 72 pacientes. En la siguiente figura (Figura 12) podemos ver como hay un empeoramiento del IIEF5 tras el primer mes de tratamiento para luego ir mejorando progresivamente según avanzan los meses, aunque no llegan a conseguir el valor de IIEF5 que obtenían previamente al tratamiento, ya que al diagnóstico presentaban una media de IIEF5 de 18,27 mientras que al primer año fue de 14,73.

Tabla 26. Media de IIEF5

Tiempo	Media IIEF5
Al diagnóstico	18,27
Primer mes	12,79
Tercer mes	14,13
Sexto mes	15,62
Primer año	14,73

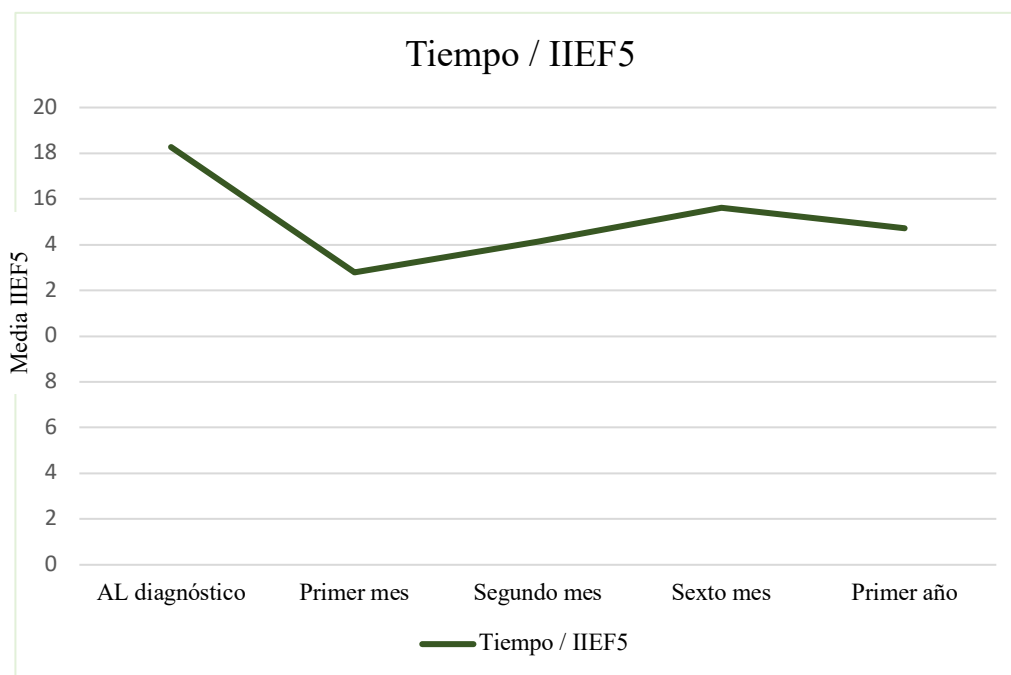


Figura 12. IIEF5 al diagnóstico y seguimiento al 1º, 3º y 6º mes y al año del tratamiento.

En cuanto al tiempo de seguimiento (Tabla 27) desde el diagnóstico, en el caso de los pacientes que recibieron Crioterapia como terapia focal, observamos que presentan una mediana de 30,95 meses (RIC: 13,59-50,43) y el tiempo de seguimiento desde el tratamiento focal en éstos es de 11,72 meses (RIC: 3,42-31,87). Obtenemos unos valores similares en los pacientes que fueron tratados mediante IRE con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 27,18 meses (RIC: 20,79-39,95) y una mediana de 23,30 (RIC: 16,21-36,63) desde el tratamiento. Sin embargo, en el caso de los pacientes tratados con Tookad presentan un seguimiento muy superior, con una mediana de tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de 102,47 meses (RIC: 81,72-104,65) y una mediana desde el tratamiento de 97,99 meses (RIC: 79,64-101,24), que se podría explicar por ser la primera técnica utilizada y posteriormente y de forma progresiva se iniciaron los demás tipos de terapia focal. Por este motivo obtenemos unos valores tan heterogéneos que hace que los resultados en cuanto al seguimiento sean estadísticamente significativos con una p-value <0,001.

Tabla 27. Comparativo de tiempo de seguimiento desde el diagnóstico y desde la terapia focal en función del tratamiento recibido.

Variable	Tipo de terapia focal				P-value
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	
Tiempo de seguimiento desde el diagnóstico (meses) Mediana	28,74 (17,17-48,27)	30,95 (13,59-50,43)	102,47 (81,72-104,65)	27,18 (20,79-39,95)	<0,001
Tiempo de seguimiento desde focal (meses) Mediana	20,19 (11,67-37,69)	11,72 (3,42-31,87)	97,99 (79,64-101,24)	23,30 (16,21-36,63)	<0,001

A continuación, vamos a ver cuantos pacientes han tenido progresión bioquímica (Tabla 28). En primer lugar, buscaremos el PSA nadir, siendo éste el menor valor de PSA durante el primer año tras el tratamiento. La progresión bioquímica será considerada PSA nadir +2.

De forma global, podemos observar que un 76,80% de los pacientes tratados mediante terapia focal no presentaron progresión bioquímica tras el tratamiento, siendo un 23,20% los que la presentaron.

Tabla 28. Comparativo de la progresión bioquímica tras las diferentes terapias focales.

Tipo de terapia focal					
Variable	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	P-value
Progresión bioquímica	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	0,002
No	86 (76,80%)	39 (90,70%)	3 (37,50%)	44 (72,13%)	
Si	26 (23,20%)	4 (9,30%)	5 (62,50%)	17 (27,87%)	

(N: número de pacientes)

En cuanto a la relación entre la progresión bioquímica y el tipo de terapia focal recibida vemos valores muy heterogéneos (Tabla 28). De los pacientes tratados con Crioterapia únicamente un 9,30% presentaron progresión bioquímica y un 27,87% de los tratados con IRE; mientras que un 62,50% de los pacientes tratados con Tookad la presentaron. (Figura 13). Obtenemos, por tanto, una progresión bioquímica estadísticamente significativa (p-value 0,002) entre los diferentes tratamientos.

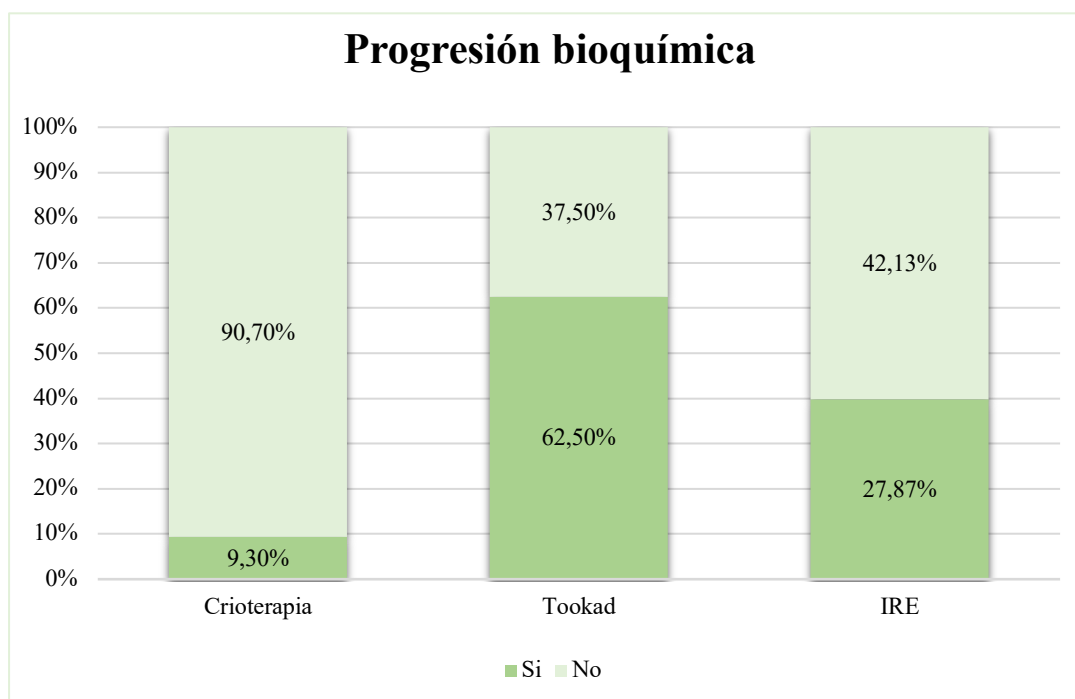


Figura 10. Comparativo de la progresión bioquímica tras las diferentes terapias focales.

Del total de los 112 pacientes tratados con terapia focal, 77 pacientes (68,75%) no precisaron retratamiento y 35 pacientes (31,25%) fueron tratados mediante diferentes tipos de terapia post focal. La vigilancia activa ha sido la opción más frecuente, realizándose en 15 de los 35 pacientes, seguida del retratamiento focal en 12 pacientes. Por último, 5 pacientes han sido retratados con prostatectomía radical mientras que con radioterapia, linfadenectomía y observación, un único paciente en cada caso (Tabla 29) (Figura 14).

Tabla 29. Tipos de tratamientos postfocales.

	N	%
Focal	12	10,71
LDN	1	0,89
RT	1	0,89
Observación	1	0,89
Vigilancia Activa	15	13,39
PTR	5	4,46
No tratamiento post Focal	77	68,75
Total	112	100,00

(N: número de pacientes; LDN: linfadenectomía; RT: radioterapia; PTR: prostatectomía radical)

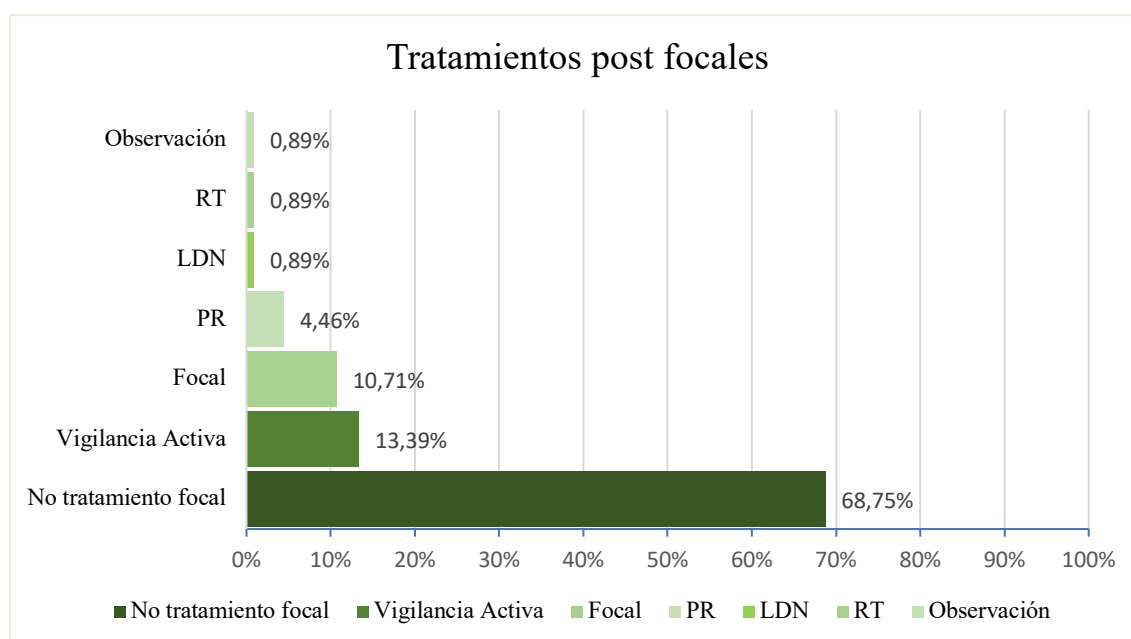


Figura 11. Tipos de tratamientos post focales.

(RT: radioterapia; LDN: linfadenectomía; PR: prostatectomía radical)

En la siguiente tabla (Tabla 30) podemos ver el tratamiento de rescate que ha recibido cada paciente en función del tratamiento focal inicial.

Tabla 30. Tipo de retratamiento en función de la terapia focal inicial.

Tratamiento post focal									
Tratamiento	Focal	LDN	RT	Observación	Vigilancia Activa	PR	No tratamiento post Focal	Total	p-value
Crioterapia	1 (2,33%)	1 (2,33%)	0 (0,00%)	1 (2,33%)	3 (6,98%)	0 (0,00%)	37 (86,05%)	43 (38,39%)	0,036
Tookad	3 (37,50%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	3 (37,50%)	8 (7,14%)	
IRE	8 (13,11%)	0 (0,00%)	1 (1,64%)	0 (0,00%)	11 (18,03%)	4 (6,56%)	37 (60,66%)	61 (54,46%)	
Total	12 (10,71 %)	1 (0,89 %)	1 (0,89 %)	1 (0,89 %)	15 (13,39 %)	5 (4,46 %)	77 (68,75 %)	112 (100,00 %)	

(LDN: linfadenectomía; RT: radioterapia; PR: prostatectomía radical)

De los pacientes tratados inicialmente con Crioterapia un 86,05% no requirieron un segundo tratamiento. De los 6 pacientes (13,95%) que sí lo requirieron, 3 fueron incluidos en vigilancia activa y en el resto se realizó linfadenectomía, retratamiento con terapia focal o bien observación. De los pacientes tratados inicialmente con IRE, un 60,66% no necesitaron tratamiento de rescate y el 39,34% de pacientes que sí lo requirieron, el retratamiento más frecuente, al igual que en el grupo de pacientes tratados inicialmente con Crioterapia, fue la vigilancia activa. A diferencia de éstos, en más de la mitad de los pacientes tratados con Tookad (62,5%) fue necesario realizar una terapia de rescate, siendo la terapia focal la reintervención más frecuente en estos casos.

Por último, añadir que de los 112 pacientes tratados mediante terapia focal, únicamente tres pacientes (2,68%) han requerido finalmente radioterapia y un paciente (0,89%) braquiterapia.

7.4. Supervivencias

En la tabla mostrada a continuación (Tabla 31) vemos el estado final del paciente. Del total de pacientes tratados con terapia focal, el 81,70% se encuentran libres de enfermedad y un 18,30% vivos con enfermedad.

Tabla 31. Estado final del paciente.

Tipo de terapia focal					
	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	P-value
Estado final del paciente	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	0,337
Vivo libre de enfermedad	89 (81,70%)	33 (82,50%)	8 (100,00%)	48 (78,69%)	
Vivo con enfermedad	20 (18,30%)	7 (17,50%)	0 (0,00%)	13 (21,31%)	

Si analizamos los pacientes en función del tipo de terapia focal recibida, vemos que el total de pacientes (100%) tratados mediante Tookad, el 82,50% por Crioterapia y el 78,69% de los pacientes tratados mediante IRE, se encuentran libres de enfermedad (Figura 15).

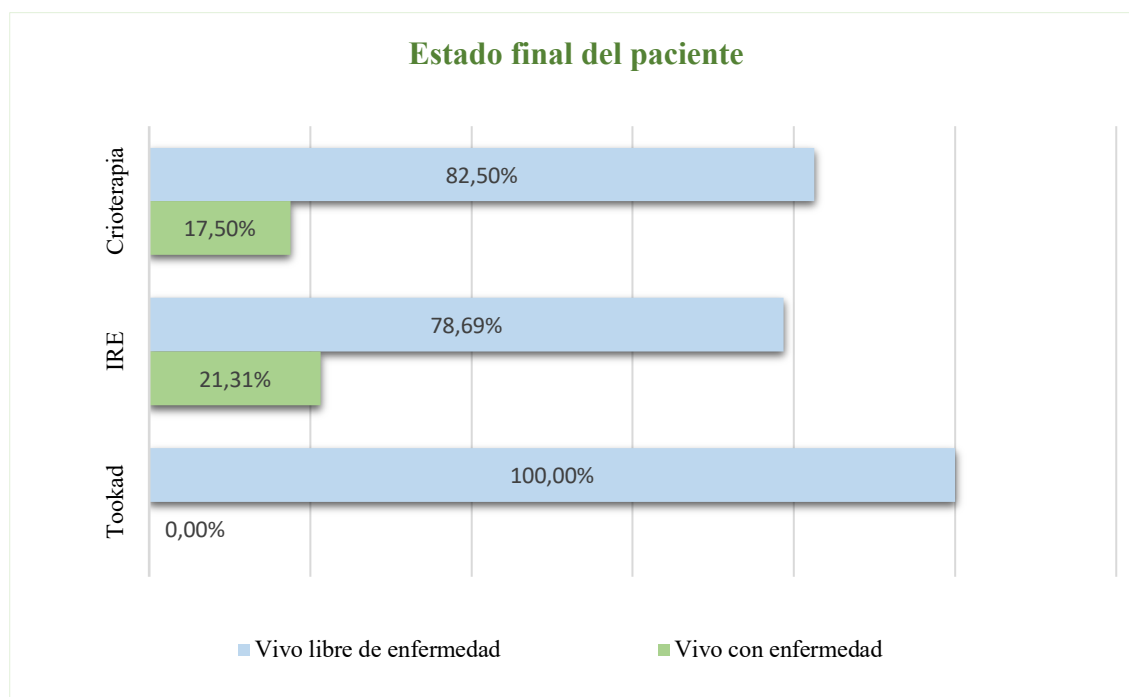


Figura 12. Estado final del paciente.

A continuación, compararemos aquellos pacientes que han precisado o no tratamiento posterior en función del tipo de terapia inicial recibida. Descartamos cuatro pacientes

tratados recientemente, ya que tienen seguimiento menor de un mes. Por tanto, tenemos un seguimiento de 108 pacientes de los cuales 35 (32,41%) han recibido nuevo tratamiento, mientras que el 67,59% no requirieron tratamiento posterior al focal (Tabla 32).

Tabla 32. Comparativo de estrategia posterior según la terapia focal recibida.

Tipo focal	Estrategia posterior			P-value
	No	Si	Total	0.007
Crioterapia	33 (84,62%)	6 (15,38%)	39 (36,11%)	
Tookad	3 (37,50%)	5 (62,50%)	8 (7,41%)	
IRE	37 (60,66%)	24 (39,34%)	61 (56,48%)	
Total	73 (67,59%)	35 (32,41%)	108 (100,00%)	

Analizando la necesidad de estrategia posterior, vemos que hubo diferencias estadísticamente significativas (p-value 0,007) según las diferentes terapias focales recibidas como tratamiento inicial, ya que gran parte de los pacientes tratados mediante Tookad (62,50%) requirieron retratamiento (Tabla 32) (Figura 16).

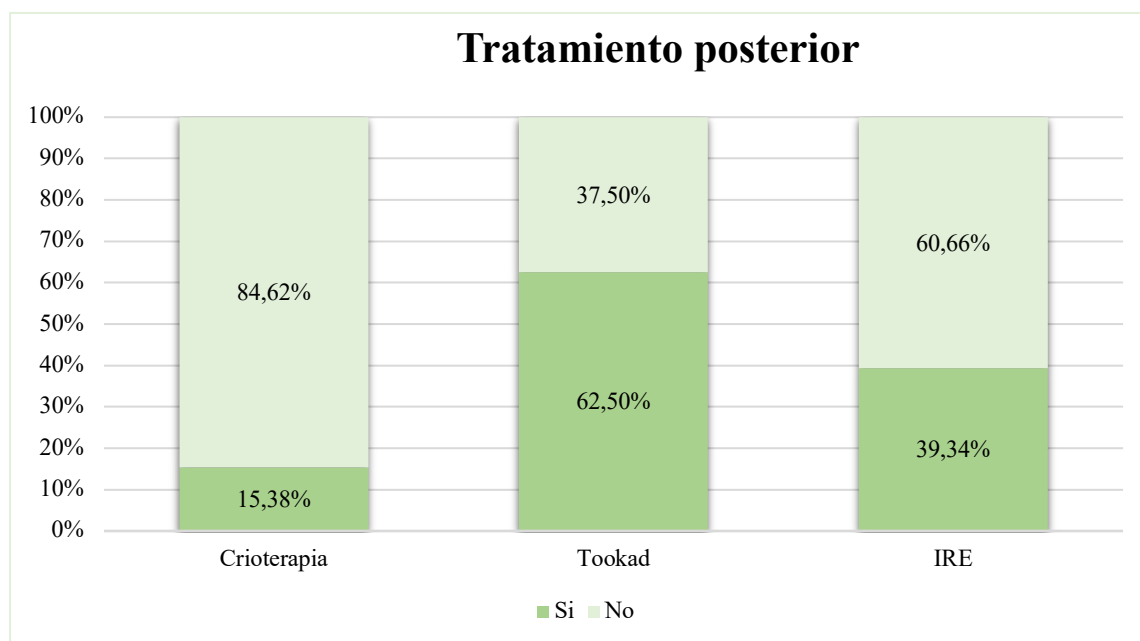


Figura 13. Comparativo de la necesidad de tratamiento posterior según la terapia focal recibida.

Vamos a estudiar la supervivencia libre de segunda estrategia de tratamiento:

Tabla 33. Supervivencia libre de 2º estrategia por meses y años.

Tiempo	Estimación	IC-95%
6 meses	98,92%	96,85%-100,00%
1 años	75,21%	66,71%-84,79%
3 años	57,43%	46,77%-70,51%
4 años	57,43%	46,77%-70,51%
5 años	45,94%	28,32%-74,54%

La estimación de supervivencia libre de una segunda estrategia a los 6 meses es del 98,92% (IC95%: 96,85-100%); ésta va disminuyendo conforme avanzan los años y al cabo de 5 años la estimación de supervivencia libre de una segunda estrategia es del 45,94% (IC95%: 28,32%-74,54%) (Tabla 33).

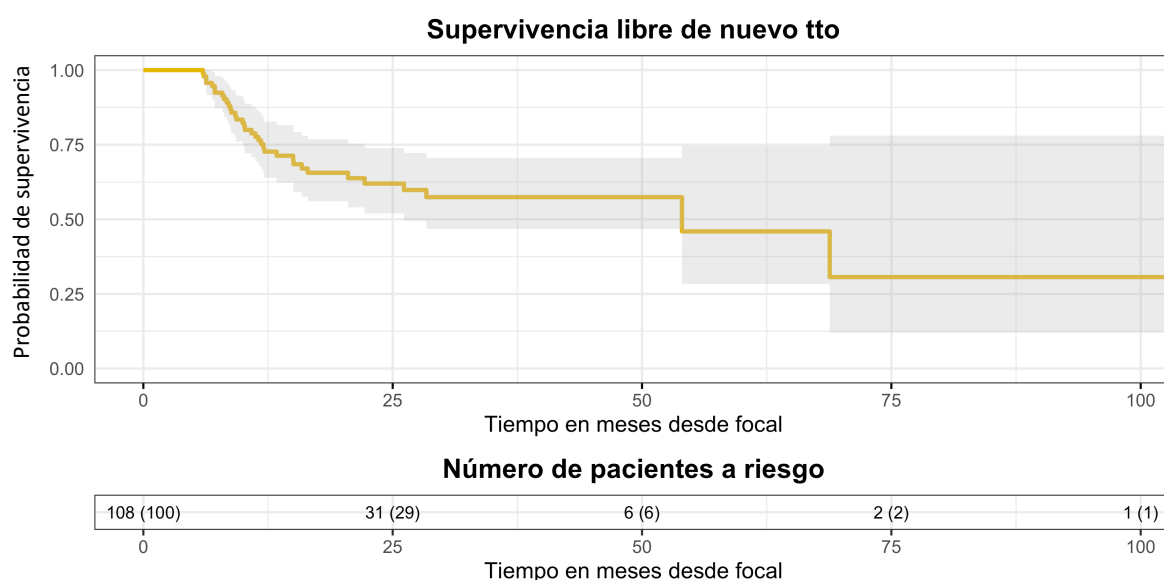


Figura 14. Supervivencia libre de nuevo tratamiento.

A medida que avanza el tiempo (meses) disminuye la supervivencia libre de nuevo tratamiento. Obtenemos que la mediana es de 54,01 (RIC: 26,13-NA) meses (Figura 17).

En la Tabla 34 podemos observar lo comentado anteriormente en función de la terapia focal recibida.

Tabla 34. Comparativo de supervivencia libre de nuevo tratamiento.

Tiempo	Crioterapia	Tookad	IRE
6 meses	100,00% (100,00%-100,00%)	100%(100,00%-100,00%)	98,31% (95,07%-100,00%)
1 años	95,45% (87,14%-100,00%)	100% (100%-100%)	63,41% (52,08%-77,22%)
3 años	67,41% (46,99%-96,69%)	50,00% (25,00%-99,98%)	55,75% (43,30%-71,79%)
4 años	67,41% (46,99%-96,69%)	50,00% (25,00%-99,98%)	55,75% (43,30%-71,79%)

La estimación de supervivencia libre de una segunda estrategia a los 6 meses en los pacientes tratados mediante Crioterapia y Tookad es del 100% (IC95%: 100%-100%) y en el caso de IRE es del 98,31% (IC95%: 95,07%-100%). Al año del tratamiento observamos que, así como en todos los pacientes tratados con Tookad la estimación de supervivencia libre de una segunda estrategia continúa siendo del 100%, los tratados con Crioterapia presentan un ligero descenso, 95,45% (IC95%: 87,14%- 100%) y un descenso más notable en el caso de los pacientes tratados con IRE 63,41% (IC95%: 52,08-77,22%). A los 4 años, la estimación de supervivencia libre de una segunda estrategia en los pacientes tratados con Crioterapia es del 67,41% (IC95%: 46,99%-96,69%), en los pacientes tratados con Tookad es del 50% (IC95%: 25%-99,98%) y en el caso de los pacientes tratados mediante IRE del 55,75% (IC95%: 43,30-71,79%) (Tabla 34).

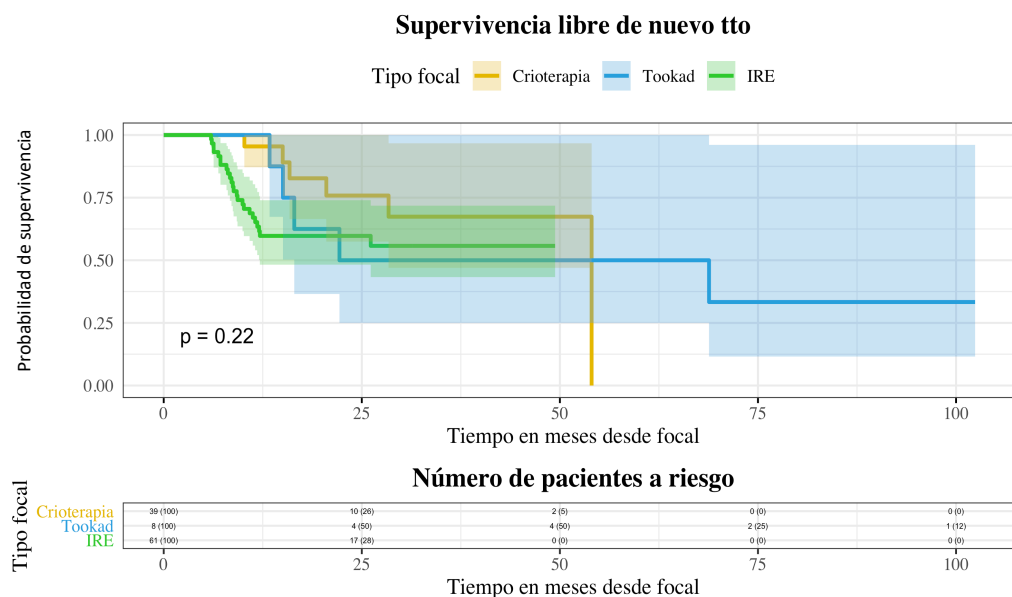


Figura 15. Supervivencia libre de nuevo tratamiento según la terapia focal inicial.

Podemos observar (Figura 18) que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la estimación de supervivencia libre de nuevo tratamiento entre los tres tipos de terapia focal, ya que se obtiene una p-value de 0,22.

A continuación, vemos los pacientes que han requerido tratamiento radical posterior al tratamiento focal. Del total de 108 pacientes, únicamente 9 (8,33%) han requerido tratamiento radical, bien prostatectomía, radioterapia, braquiterapia o linfadenectomía (Tabla 35).

Tabla 35. Distribución de estrategia radical.

Estrategia radical (PTR-BT-RT-LDN) posterior		
	N	%
No	99	91,67
Si	9	8,33
Total	108	100,00

Según el tipo de terapia focal inicial, vemos que un paciente con Crioterapia (2,56%), tres pacientes de Tookad (37,50%) y cinco pacientes de IRE (8,20%) han requerido tratamiento radical (Tabla 36).

Tabla 36. Comparativo de tratamiento radical según la terapia focal inicial.

Estrategia radical post FOCAL				p-value
Tipo focal	No	Si	Total	0,005
Crioterapia	38 (97,44%)	1 (2,56%)	39 (36,11%)	
Tookad	5 (62,50%)	3 (37,50%)	8 (7,41%)	
IRE	56 (91,80%)	5 (8,20%)	61 (56,48%)	
Total	99 (91,67%)	9 (8,33%)	108 (100,00%)	

La estimación de supervivencia libre de tratamiento radical (Tabla 37) (Figura 19) a los 6 meses del tratamiento focal es del 100% (IC95%: 100%-100%) y va disminuyendo de forma

ligera y progresiva a lo largo de los años. La estimación de supervivencia libre de esta segunda estrategia a los 5 años es del 72,60% (IC95%: 52,60-100%).

Tabla 37. supervivencia libre de tratamiento radical.

Tiempo	Estimación	IC-95%
6 meses	100,00%	100,00%-100,00%
1 años	95,40%	91,10%-99,91%
3 años	90,52%	83,79%-97,79%
4 años	82,97%	68,80%-100,00%
5 años	72,60%	52,62%-100,00%

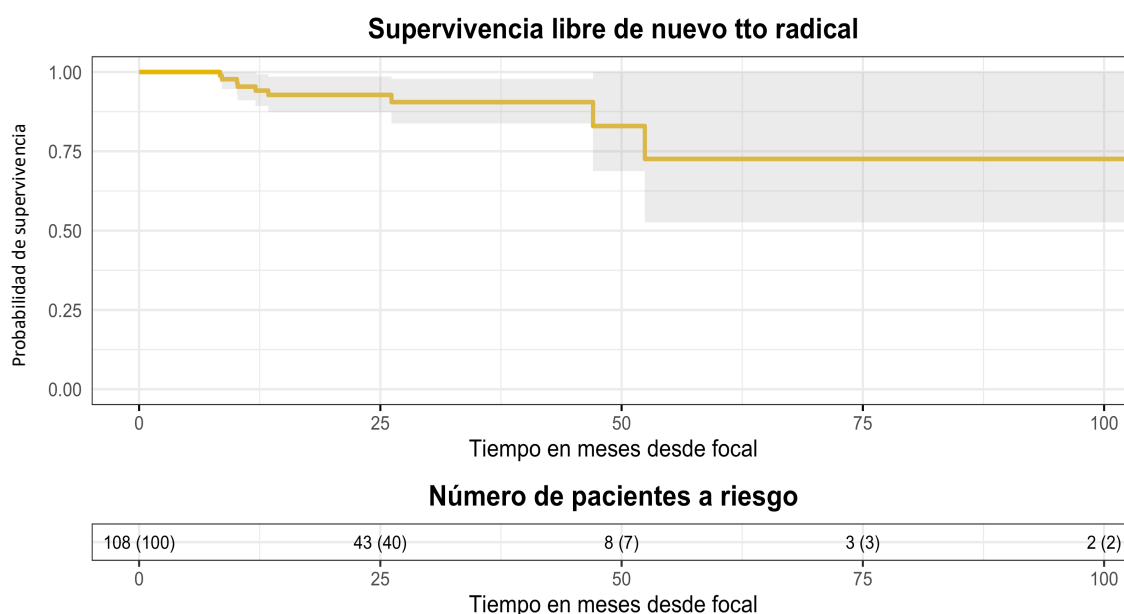


Figura 16. Supervivencia libre de nuevo tratamiento radical.

Por último, compararemos la supervivencia libre de tratamiento radical según la terapia focal inicial recibida (Tabla 38). A los 6 meses de las tres terapias, la estimación de supervivencia libre de tratamiento radical es del 100% (IC95%: 100%-100%). A los 4 años, la estimación de supervivencia libre de esta segunda estrategia en los pacientes tratados con Crioterapia es del 95,45% (IC95%: 87.14%-100.00%), en los tratados mediante Tookad del 75% (IC95%: 50,27%- 100%) y en el caso de los pacientes que recibieron IRE es del 88,37% (IC95%:

78,33%-99,69%). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos focales (p-value 0,51) (Figura 20).

Tabla 38. Supervivencia libre de tratamiento radical según la terapia focal.

Tiempo	Crioterapia	Tookad	IRE
6 meses	100,00% (100,00%-100,00%)	100% (100,00%-100,00%)	100,00% (100,00%-100,00%)
1 años	95,45% (87,14%-100,00%)	100% (100,00%-100,00%)	94,64% (88,93%-100,00%)
3 años	95,45% (87,14%-100,00%)	87,50% (67,34%-100,00%)	88,37% (78,33%-99,69%)
4 años	95,45% (87,14%-100,00%)	75,00% (50,27%-100,00%)	88,37% (78,33%-99,69%)

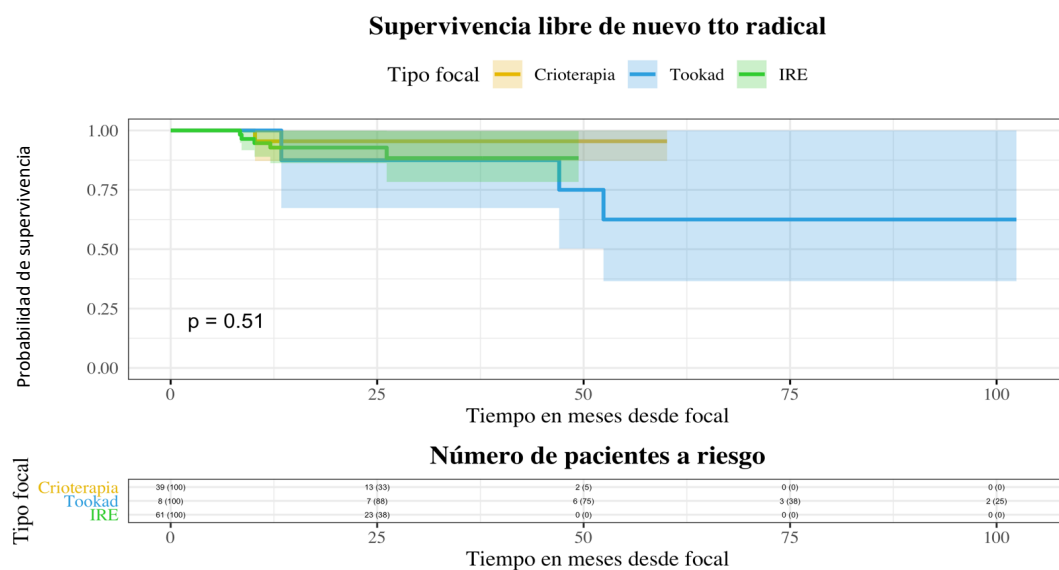


Figura 17. Supervivencia libre de nuevo tratamiento radical según el tipo de terapia focal.

7.4. Análisis de las complicaciones inmediatas (60 días)

Las complicaciones pueden suceder en cualquier tipo de procedimiento quirúrgico y las cirugías del cáncer de próstata mediante terapia focal no están exentas de ellas. En nuestro estudio, las complicaciones inmediatas, es decir, hasta los 60 días del procedimiento, y según el tipo de tratamiento focal son las que describimos en la siguiente tabla (Tabla 39):

Tabla 39. Complicaciones inmediatas tras las diferentes terapias focales.

	Total	Crioterapia	Tookad	IRE	p-value
Complicaciones	112 (100%)	43(38,39%)	8 (7,14%)	61(54,46%)	
RAO	5 (4,46%)	2 (4,65%)	1 (12,50%)	2 (3,28%)	0,493
Hematuria severa	5 (4,46%)	3 (6,98%)	0 (0%)	2 (3,28%)	0,546
Hematuria autolimitada	35 (31,25%)	8 (18,60%)	2 (25,00%)	25 (40,98%)	0,049
ITU	5 (4,46%)	2 (4,65%)	1 (12,50%)	2 (3,28%)	0,493
Edema penoescrotal	1 (0,89%)	1 (2,32%)	0%	0%	0,445

(RAO= retención aguda de orina, ITU: infección del tracto urinario)

La retención aguda de orina (RAO) es una complicación poco frecuente pero que ocurre en cualquiera de los tres tipos de terapia focal, siendo algo más frecuente en los pacientes que han recibido la terapia Tookad con un 12,5%.

La hematuria severa, que requiere atención urgente, es una complicación infrecuente y por lo general se soluciona con colocación de sonda vesical. Ésta ocurre en un 6,98% de los pacientes tratados mediante Crioterapia y en un 3,28% de los pacientes tratados mediante IRE. En los pacientes tratados con Tookad no se ha observado esta complicación.

La hematuria macroscópica autolimitada ocurre en un mayor número de pacientes tratados mediante los tres tipos de terapia focal. Habitualmente se trata de una hematuria que ocurre entre los 15 y 30 días del tratamiento y no precisa de sondaje vesical ni ingreso hospitalario ya que se resuelve espontáneamente. Curiosamente, ocurre más frecuentemente en los pacientes tratados mediante IRE (40,98%) aunque se desconoce el motivo por el cual es más habitual en los pacientes que reciben esta terapia focal.

En cuanto a la infección del tracto urinario (ITU) vemos que es una complicación poco frecuente, siendo ligeramente superior en los pacientes que reciben la terapia Tookad.

Por último, el edema penoescrotal es la complicación menos frecuente, observada únicamente en un paciente que recibió Crioterapia.

8. DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es una de las patologías oncológicas más prevalentes en la población general. A medida que crece nuestro conocimiento sobre la historia natural del cáncer de próstata (CaP), también aumentan las opciones de tratamiento. Los tratamientos estándar para el CaP localizado, la cirugía y la radioterapia, siguen siendo una opción de elección para muchos pacientes (77). Sin embargo, la demanda de un tratamiento más preciso con menos efectos secundarios crece constantemente.

La observación mediante vigilancia activa se ha convertido en una alternativa al tratamiento radical para el CaP localizado (61). Aunque ésta puede ser una opción apropiada para el cáncer de bajo riesgo, el hecho de un diagnóstico de tumor sin tratamiento inmediato puede ser una carga psicológica muy importante para algunos pacientes. Al mismo tiempo, el cumplimiento estricto de los protocolos de vigilancia activa puede ser difícil tanto para los pacientes como para los médicos (3).

La terapia focal surge como una consecuencia lógica de esto. Como ocurre en muchas otras lesiones tumorales (mama, riñón, hígado,...) la extirpación de todo el órgano no siempre es necesaria para un tratamiento curativo (77). Pero en el caso de la próstata, órgano anatómico y funcionalmente diferente, la principal crítica contra la terapia focal, como señalan diferentes estudios (30)(46)(47)(48), es que el cáncer de próstata es habitualmente una enfermedad multifocal, por lo que un tratamiento focal podría pasar por alto lesiones que pueden poner en riesgo la progresión o la recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, en otros estudios se acepta la existencia de una lesión dominante (lesión Index) como responsable de la progresión del cáncer (49)(50) y que a pesar de esta multifocalidad el potencial metastásico deriva de esta lesión Index y opinan que la destrucción de este foco puede ser el único tratamiento necesario para evitar la progresión en estos pacientes (30).

De hecho, la última actualización de las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU Guidelines) concluyen que dada la falta de datos comparativos sólidos sobre los resultados oncológicos a medio y largo plazo de la terapia focal frente a los tratamientos radicales (PR o EBRT) persisten dudas de este tratamiento frente al tratamiento radical y la VA y que se necesitan ensayos prospectivos sólidos que informen de resultados estandarizados antes de

poder hacer recomendaciones sobre la terapia focal para la práctica clínica habitual. Por ello, recomiendan que solo debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico o un estudio prospectivo bien diseñado.

La selección de pacientes candidatos a terapia focal es fundamental para el éxito del tratamiento (78) y se basa en un diagnóstico por imagen de RMmp y una biopsia mediante fusión de imágenes de RM/ecografía, como apoyan diferentes estudios (61)(77)(78). En nuestro estudio a los pacientes seleccionados para terapia focal, salvo Tookad, se les ha realizado una RMmp previa con biopsia de las lesiones PIRADS ≥ 3 , además de la biopsia sistemática. Sin embargo, a pesar del alto rendimiento de la RMmp, en algunos casos se pueden pasar por alto CCS. Valerio y cols. (79) recomiendan que los pacientes tratados con terapia focal deben ser controlados con estrategias similares a los protocolos de VA y siguiendo esta línea, hemos seguido esta estrategia en todos nuestros pacientes tratados con TF.

Las fuentes de energía que hemos utilizado en los 112 pacientes tratados en nuestro estudio han sido la Crioterapia (38,39%), Terapia vascular fotodinámica (7,14%) y Electroporación irreversible (54,46%).

Las primeras experiencias en terapia focal recogidas en una revisión sistemática de Valerio y cols. en 2014 (79) ya mostraron mejores resultados funcionales en cuanto a incontinencia urinaria y disfunción eréctil frente a los tratamientos radicales. Los resultados del control del cáncer mostraron tumores residuales en un 4,50% de los hombres a los que se realizó biopsia después del tratamiento. A pesar de ser una revisión de 2.350 pacientes tratados “focalmente” en 30 estudios muy diferentes, dada la diferencia respecto al grado de la enfermedad, los diferentes criterios de selección y las diferentes técnicas utilizadas, las únicas conclusiones que se pudieron extraer fueron la menor incidencia de efectos secundarios frente a los tratamientos radicales.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se han centrado en la seguridad, viabilidad, los resultados funcionales y oncológicos a corto y medio plazo (77)(78), aunque los criterios para seleccionar y para el seguimiento no han sido los mismos.

En nuestro estudio hemos seguido unos criterios similares tanto para la inclusión de los pacientes en los diferentes tipos de terapia focal como para el seguimiento de los mismos, valorando además del estado funcional en cuanto a IPSS y IIEF, el resultado oncológico y los diferentes tipos de retratamiento necesarios.

En el registro COLD (80) en el que el tiempo de seguimiento es más largo que en el resto de los ensayos publicados sobre Crioterapia focal, la tasa de supervivencia sin recidiva bioquímica fue del 75,7% a los 36 meses, similar a otros ensayos.

Del total de nuestros pacientes, 43 fueron tratados con Crioterapia y de ellos un 9,30% presentaron progresión bioquímica aunque la mediana de seguimiento desde el tratamiento en nuestro caso fue de 11,72 meses, por lo que posiblemente nuestro menor porcentaje de progresión esté relacionado con el menor tiempo de seguimiento.

Los pacientes tratados mediante Electroporación irreversible (IRE) han sido el grupo más numeroso en nuestro estudio, un 61% de los pacientes tratados con terapia focal. En el año 2010, Onik y Rubinsky (81) comunicaron la primera experiencia en tratamiento focal con IRE. Los ensayos posteriores como el de Van den Boss y cols. (82) tuvieron como objetivo estudiar el procedimiento y conocer la seguridad del mismo y sus complicaciones.

En 2019 Colletini y cols. (83) realizaron un estudio prospectivo de 30 pacientes con un seguimiento de 20 meses tras tratamiento con IRE en pacientes con CaP localizado de bajo riesgo e intermedio, observando ausencia de enfermedad residual basado en los resultados de RMmp en 27 de los 30 pacientes. Aunque concluyeron que el procedimiento IRE es seguro y efectivo para el control del cáncer, advierten, como en la mayoría de los estudios publicados hasta el momento, de la necesidad de control a largo plazo ante la posible aparición de nuevos tumores fuera del área inicialmente tratada.

De los 61 pacientes que hemos tratado con IRE, con una mediana de seguimiento tras el tratamiento de 23,30 meses, observamos progresión bioquímica en un 27,87%, porcentaje mayor que los pacientes tratados con Crioterapia, como se ha observado en otros estudios comparativos (3).

El grupo de pacientes tratados con terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD), mediante

el fotosensibilizador Tookad representa únicamente un 7,14% del total de los pacientes tratados en nuestro periodo de estudio. El motivo de este pequeño número de pacientes se debe al cierre del protocolo de investigación multicéntrico.

En 2015, Azzouzi y col. (75) publicaron un análisis de resultados de 117 pacientes de tres ensayos Fase II, evaluando los efectos de Tookad® soluble administrado a la dosis óptima recomendada. La tasa de biopsia negativa a los seis meses fue del 68,4% con un porcentaje medio de necrosis en el área tratada calculado mediante RM a los siete días del tratamiento del 76,5%.

En nuestros ocho pacientes tratados con Tookad, con una mediana de seguimiento muy superior al resto de las terapias focales, hemos observado una recaída bioquímica del 62,50% que en parte podría estar en relación con una infraestadificación del tumor ya que el diagnóstico se realizó con biopsia transrectal, a diferencia de los pacientes tratados con Crioterapia e IRE en los que se realizó biopsia transperineal.

En cuanto a la supervivencia, en una revisión sistemática de 11 series que evaluaron la Crioterapia focal en 1.959 pacientes con una mediana de seguimiento de 26 meses, la supervivencia global y específica de la enfermedad fueron en ambas del 100%. En los pacientes tratados con IRE, varios estudios en fase inicial (82) informaron de una tasa de supervivencia global y específica del 100% para ambas, con una mediana de seguimiento de 6 meses.

En los tres estudios de desarrollo prospectivo que evalúan la TFD local en 116 pacientes de riesgo bajo o intermedio, con una mediana de seguimiento de 6 meses y control mediante biopsia estándar transrectal, ninguno informó de la presencia de cáncer clínicamente significativo, aunque si de cáncer no clínicamente significativo en un 45,9% de los casos. La supervivencia global y específica de la enfermedad fue del 100% en ambos casos (78). En los pacientes de nuestro estudio, incluyendo los tres tipos de terapia focal, la supervivencia global de la enfermedad, con una mediana de tiempo de seguimiento desde el tratamiento de 20,19 meses, ha sido del 100% y el porcentaje de pacientes libres de enfermedad del 81,70%. Analizando según la terapia recibida, con una mediana de

seguimiento desde la Crioterapia de 11,72 meses, el porcentaje de pacientes vivos libres de enfermedad es de 82,50%, de 78,69% en el grupo de IRE con una mediana de tiempo de seguimiento de 23,30 meses y del 100% en los pacientes tratados con Tookad con una mediana de seguimiento de 97,99 meses.

Respecto al resultado funcional en los pacientes tratados con terapia focal, los estudios publicados hasta el momento consideran que este tipo de tratamiento tiene un bajo impacto en la calidad de vida del paciente, tanto en referencia a la continencia urinaria como a la potencia, como hemos comprobado en nuestro estudio. En una revisión realizada por Valerio y cols. (79) la tasa de continencia, basada en cuestionarios validados varió entre 95% y 100%. La función eréctil informada mediante cuestionarios validados en diez estudios, fue de un 54-100%. En una revisión posterior (78) sobre 3.230 pacientes tratados mediante terapia focal con una mediana de seguimiento entre 4 y 61 meses, la continencia y la potencia se preservaron en un 83,30-100% y 81,5-100% respectivamente.

En los pacientes de nuestro estudio, hemos analizado la evolución del IPSS y IIEF5 al diagnóstico, al mes, al tercer mes, a los 6 meses y al año. El primer mes tras el tratamiento focal, la media de IPSS se eleva respecto a la media del diagnóstico. Sin embargo, a partir del tercer mes observamos una mejoría progresiva en cuanto a los síntomas urinarios. En la puntuación obtenida en el cuestionario IIEF5, presentan un empeoramiento al primer mes para luego ir mejorando de forma progresiva, aunque no consiguen el valor de IIEF5 previo al tratamiento.

Las complicaciones inmediatas tras el tratamiento focal del CaP son poco frecuentes en cuanto a complicaciones graves (46). Aunque en el registro COLD se notificaron un 4% de fistulas en los pacientes tratados con Crioterapia, la incidencia actual es inferior al 1%. En dicho estudio se notificaron fistulas rectales en el 0,4% de los casos y estenosis uretrales en menos de un 1% de los pacientes.

En nuestro estudio, la mayoría de ellas han sido complicaciones leves como hematuria autolimitada en un 31,25%, ITU en un 4,46% y edema penoescrotal en un 0,89%. Un 4,46% de los pacientes presentó hematuria severa, pero ningún caso precisó sondaje vesical ni ingreso hospitalario.

La fortaleza de este estudio es principalmente que cuenta con una amplia muestra de

pacientes con CaP tratados mediante terapia focal durante el periodo de los últimos doce años y que todos los pacientes están incluidos en Estudios Prospectivos Multicéntricos Europeos.

Entre las limitaciones, además de ser un estudio retrospectivo de los casos, el número de pacientes tratados mediante los distintos tipos de terapia es muy heterogéneo, con únicamente ocho pacientes tratados con TFD. Como hemos explicado, el motivo es que fue la primera técnica utilizada y progresivamente en los últimos años se han ido introduciendo otras técnicas de terapia focal, por lo que tiempo de seguimiento es diferente entre las distintas alternativas terapéuticas.

Esperamos con este trabajo realizar una pequeña aportación en estudios a más largo plazo del papel de la terapia focal en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata.

9. CONCLUSIONES

- La terapia focal se ha instaurado como una alternativa al tratamiento radical y a la vigilancia activa en casos seleccionados de cáncer de próstata localizado.
- La selección de pacientes candidatos a terapia focal se debe basar en la RMmp y las técnicas de biopsia por fusión de imágenes.
- La terapia focal del CaP parece tener un impacto menor en la calidad de vida de los pacientes que los tratamientos radicales, aunque la efectividad oncológica a largo plazo deberá evaluarse en futuros estudios.
- Se necesitan más ensayos o análisis de grandes cohortes prospectivas antes de que se pueda evaluar adecuadamente el resultado oncológico y la terapia focal pueda considerarse un tratamiento estándar para el CaP localizado.
- Quedan muchos problemas por abordar, como la determinación de qué tipo de terapia focal tiene mejores resultados funcionales y oncológicos a largo plazo en el control de la enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2012 Jun 1;61(6):1079–92.
3. Lodeizen O, de Bruin M, Eggener S, Crouzet S, Ghai S, Varkarakis I, et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World J Urol.* 2019;37(3):409–18.
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):243–62.
5. Eggener Scott E., Scardino Peter T., Walsh Patrick C., Han Misop, Partin Alan W., Trock Bruce J., et al. Predicting 15-Year Prostate Cancer Specific Mortality After Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2011 Mar 1;185(3):869–75.
6. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol.* 2012 Nov 1;13(11):e509–17.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):203–13.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027–35.
9. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):405–17.
10. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Potency Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep 1;62(3):418–30.
11. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1046–55.
12. Maarten de Rooij. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology. Prostate 32, 844-860. 2020.
13. Brian M. Benway. Prostate biopsy. UpToDate. 2020.
14. Aya Kamaya, Jade Wong-You-Cheong, Paula Woodward. Prostate and Seminal Vesicles pag. 246-253. In: Diagnostic Ultrasound for Sonographers. Elsevier; 2018. p. 816.
15. Plata Bello A, Concepcion Masip T. Prostate cancer epidemiology. *Arch Esp Urol.* 2014

Jun;67(5):373–82.

16. Enrique Broseta Rico. Urología práctica. Diagnóstico del cáncer de próstata p. 395-408. 5th ed. Elsevier; 2020. 1040 p.
17. Parker P, Rice K, Sterbis J, Chen Y, Cullen J, Mcleod D, et al. Prostate Cancer in Men Less Than the Age of 50: A Comparison of Race and Outcomes. *Urology*. 2011;78:110–5.
18. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5910–7.
19. A Oliver Sartor. Risk factors for prostate cancer. UpToDate. 2020.
20. Gleason Donald F., Mellinger George T. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol*. 1974 Jan 1;111(1):58–64.
21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
22. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):428–35.
23. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017 Oct 1;3(4):487–97.
24. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and prostate cancer screening. *Med Care*. 2013 Apr;51(4):295–300.
25. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
26. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.
27. Romero-Selas E, Cuadros V, Montáns J, Sánchez E, López-Alcorocho JM, Gómez-Sancha F. Biopsia prostática transperineal con fusión de imagen ecografía-resonancia magnética. Sistema Biopsee. Experiencia inicial. *Actas Urol Esp*. 2016 Jun 1;40(5):295–302.
28. Abdulmajed MI, Hughes D, Shergill IS. The role of transperineal template biopsies of the

prostate in the diagnosis of prostate cancer: a review. *Expert Rev Med Devices*. 2015 Mar 4;12(2):175–82.

29. Quintana L, Ward A, Gerrin SJ, Genega EM, Rosen S, Sanda MG, et al. Gleason Misclassification Rate Is Independent of Number of Biopsy Cores in Systematic Biopsy. *Urology*. 2016 May;91:143–9.

30. Bloom JB, Gold SA, Hale GR, Rayn KN, Sabarwal VK, Bakhutashvili I, et al. “Super-active surveillance”: MRI ultrasound fusion biopsy and ablation for less invasive management of prostate cancer. *Gland Surg*. 2018 Apr;7(2):16687–16187.

31. Barzell W, Whitmore WF. Transperineal template guided saturation biopsy of the prostate: Rational, indications and technique. *Urol Times*. 2003 Jan 1;31:41–2.

32. Chang DTS, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate—is this the future? *Nat Rev Urol*. 2013 Dec;10(12):690–702.

33. Sarkar D, Ekwueme K, Parr N. Patient-Reported Experience of Modified Transperineal Template Guided Saturation Biopsy Under General Anaesthesia and without Prophylactic Catheterisation. *Urol Int*. 2016;96(4):479–83.

34. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16–40.

35. Hindley RG, Mistry K, Ahmed HU. The PROMIS of a New Diagnostic Pathway for Men with Suspected Prostate Cancer. *Clin Oncol*. 2017 Jul 1;29(7):397–400.

36. Erik A Klein. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment - UpToDate. 2021.

37. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017 May;14(5):312–22.

38. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3379–85.

39. Durand M, Barret E, Galiano M, Rozet F, Sanchez-Salas R, Ahallal Y, et al. Focal cryoablation: a treatment option for unilateral low-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2014;113(1):56–64.

40. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203–13.

41. Nguyen HD, Allen BJ, Pow-Sang JM. Focal Cryotherapy in the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2013 Jul 1;20(3):177–80.

42. Domínguez-Escrig JL, Casanova Ramón-Borja J. [Focal Laser Ablation and Photodynamic Vascular Therapy with soluble TOOKAD® in the treatment of low risk prostate cancer]. *Arch Esp*

Urol. 2016 Jul;69(6):327–36.

43. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol.* 2012 Jul;43(4):228–30.
44. Enrique Broseta Rico. *Urología práctica. Tratamientos radicales en el cáncer de próstata* p. 417-423. 5th ed. Elsevier; 2020. 1040 p.
45. Cortesía Fundación IVO, Servicio de Urología.
46. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol.* 2018 Jul 1;74(1):84–91.
47. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 2004;100(11):2362–6.
48. Perera M, Lawrentschuk N, Bolton D, Clouston D. Comparison of contemporary methods for estimating prostate tumour volume in pathological specimens. *BJU Int.* 2014;113(S2):29–34.
49. Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy Number Analysis Indicates Monoclonal Origin of Lethal Metastatic Prostate Cancer. *Nat Med.* 2009 May;15(5):559–65.
50. Bott SRJ, Ahmed HU, Hindley RG, Abdul-Rahman A, Freeman A, Emberton M. The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. *BJU Int.* 2010;106(11):1607–11.
51. Nassiri N, Chang E, Lieu P, Priester AM, Margolis DJA, Huang J, et al. Focal therapy eligibility determined by MRI/US fusion biopsy. *J Urol.* 2018 Feb;199(2):453–8.
52. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 2017 Feb 25;389(10071):815–22.
53. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018 Mar 18;378(19):1767–77.
54. Mathew MS, Oto A. MRI-guided focal therapy of prostate cancer. *Future Oncol.* 2016 Oct 25;13(6):537–49.
55. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012 Nov;85(Spec Iss 1):S3–17.
56. Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, et al. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int.* 2014;113(2):218–27.
57. van den Bos W, de Bruin DM, Muller BG, Varkarakis IM, Karagiannis AA, Zondervan PJ,

- et al. The safety and efficacy of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer: a multicentre prospective human in vivo pilot study protocol. *BMJ Open*. 2014 Oct 1;4(10):e006382.
58. Ahmed H.U., Freeman A., Kirkham A., Sahu M., Scott R., Allen C., et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Phase I/II Trial. *J Urol*. 2011 Apr 1;185(4):1246–55.
 59. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clin Radiol*. 2017 Aug;72(8):665–79.
 60. Ganzer R, Arthanareeswaran VKA, Ahmed HU, Cestari A, Rischmann P, Salomon G, et al. Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer?—European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(2):175–86.
 61. Espinó EL, Barret E, Sivaraman A, Pérez-Reggeti JI, Sánchez-Sala R, Rozet F, et al. Tratamiento focal del cáncer de próstata localizado: modelo "à la carte". *Arch Esp Urol*. 2016 Jul 1;69(6):345–52.
 62. Sivaraman A, Barret E. Focal Therapy for Prostate Cancer: An “À la Carte” Approach. *Eur Urol*. 2016 Jun 1;69(6):973–5.
 63. Valerio M, Emberton M, Barret E, Eberli D, Eggener SE, Ehdaie B, et al. Health technology assessment in evolution – focal therapy in localised prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Nov 1;14(11):1359–67.
 64. Louis L Pisters. Cryotherapy and other ablative techniques for the initial treatment of prostate cancer. UpToDate. 2020.
 65. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible Electroporation: Implications for Prostate Ablation. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Aug 1;6(4):295–300.
 66. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, Hung AJ, Silverman P, Gross ME, et al. Focal Cryotherapy for Clinically Unilateral, Low-Intermediate Risk Prostate Cancer in 73 Men with a Median Follow-Up of 3.7 Years. *Eur Urol*. 2012 Jul 1;62(1):55–63.
 67. Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(4):437–47.
 68. Neal RE, Millar JL, Kavnoudias H, Royce P, Rosenfeldt F, Pham A, et al. In vivo characterization and numerical simulation of prostate properties for non-thermal irreversible electroporation ablation. *The Prostate*. 2014;74(5):458–68.
 69. van Gemert MJC, Wagstaff PGK, de Bruin DM, van Leeuwen TG, van der Wal AC, Heger M, et al. Irreversible electroporation: Just another form of thermal therapy? *The Prostate*. 2015 Feb;75(3):332–5.
 70. Davalos RV, Bhonsle S, Neal RE. Implications and considerations of thermal effects when applying irreversible electroporation tissue ablation therapy. *The Prostate*. 2015 Jul 1;75(10):1114–8.

71. Lu DSK, Kee ST, Lee EW. Irreversible Electroporation: Ready for Prime Time? *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013 Dec 1;16(4):277–86.
72. Wagstaff PG, Buijs M, van den Bos W, de Bruin DM, Zondervan PJ, de la Rosette JJ, et al. Irreversible electroporation: state of the art. *OncoTargets Ther*. 2016 Apr 22;9:2437–46.
73. Wendler JJ, Ganzer R, Hadaschik B, Blana A, Henkel T, Köhrmann KU, et al. Why we should not routinely apply irreversible electroporation as an alternative curative treatment modality for localized prostate cancer at this stage. *World J Urol*. 2017 Jan 1;35(1):11–20.
74. Gill IS, Azzouzi A-R, Emberton M, Coleman JA, Coeytaux E, Scherz A, et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular-Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: Extended Follow-up and Analyses of Effectiveness. *J Urol*. 2018 Oct;200(4):786–93.
75. Azzouzi AR, Barret E, Bennet J, Moore C, Taneja S, Muir G, et al. TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer. *World J Urol*. 2015 Jul;33(7):945–53.
76. Nguyen HD, Allen BJ, Pow-Sang JM. Focal Cryotherapy in the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2013 Jul 1;20(3):177–80.
77. Hübner N, Shariat SF, Remzi M. Focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2018 Nov;28(6):550–4.
78. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Jan 1;71(1):17–34.
79. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, et al. The Role of Focal Therapy in the Management of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):732–51.
80. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int*. 2012;109(11):1648–54.
81. Onik G, Rubinsky B. Irreversible Electroporation: First Patient Experience Focal Therapy of Prostate Cancer. In: Rubinsky B, editor. *Irreversible Electroporation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 235–47. (Series in Biomedical Engineering).
82. van den Bos W., Jurhill R.R., de Bruin D.M., Savci-Heijink C.D., Postema A.W., Wagstaff P.G.K., et al. Histopathological Outcomes after Irreversible Electroporation for Prostate Cancer: Results of an Ablate and Resect Study. *J Urol*. 2016 Aug 1;196(2):552–9.
83. Collettini F, Enders J, Stephan C, Fischer T, Baur ADJ, Penzkofer T, et al. Image-guided Irreversible Electroporation of Localized Prostate Cancer: Functional and Oncologic Outcomes. *Radiology*. 2019 Jun 4;292(1):250–7.



11. ANEXOS.

11.1. Dictamen del Comité Ético de Investigación de la Fundación IVO

- Anexo 1



ivo
FUNDACIÓN
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

Profesor Beltrán Báguena, 8
46009 – VALENCIA
Tfno.: 96 111 40 00
Fax: 96 111 43 42

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

Título: MORTALIDAD CÁNCER ESPECÍFICA, MORTALIDAD GLOBAL Y SEGUIMIENTO FUNCIONAL (CONTINENCIA Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL) DE LOS PACIENTES TRATADOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA.

Código: CAPROSIVO

Investigador: Dr. José RUBIO BRIONES

VERSIÓN PROTOCOLO: 1.0

Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología en su reunión del **28/02/2018** tras la evaluación de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado **NO-EPA**, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del producto en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Lo que firmo 01 de marzo de 2018

Dr. Carlos J. Andrés Blasco
Secretario CEI

Fundación Instituto Valenciano de Oncología

2018-07



- Anexo 2:



ivo

FUNDACIÓN
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

2015-54
Professor Beltrán Bágüena, 8
46008 - VALENCIA
Tfno.: 95 111 43 00
Fax: 95 111 43 42

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título: ESTUDIO DE INTERVENCIÓN MULTICÉNTRICO ALEATORIO DE CIEGO SENCILLO Y DOS BRAZOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ELECTROPORACIÓN IRREVERSIBLE EN LA ABLACIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Investigador Principal: José Luis Domínguez Escrig

El Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología en su reunión del **28/10/2015** tras la evaluación del estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del producto en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Lo que firmo a 2 de Noviembre de 2015.

Dr. Carlos J. Andrés Blasco
Secretario CEIC
Fundación Instituto Valenciano de Oncología



- Anexo 3:



ivo
FUNDACIÓN
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

2011-30
Profesor Beltrán Bágüena, 8
46009 - VALENCIA
Tfno.: 96 111 40 00
Fax: 96 111 43 42

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Carlos J. Andrés Blasco

Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación
Instituto Valenciano de Oncología

CERTIFICA

Que este Comité el pasado **28/07/2011** ha evaluado la propuesta del estudio **titulado:** ESTUDIO EUROPEO ALEATORIZADO, EN FASE III, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE TOOKAD (R) SOLUBLE PARA EL CANCER DE PROSTATA EN COMPARACIÓN CON AL VIGILANCIA ACTIVA

Código: CLIN1001PCM301

Investigador Principal: Eduardo Solsona Narbón

y emite **DICTAMEN FAVORABLE.**

Por tanto, este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Lo que firmo a 29 de Julio de 2011.

Fdo: Dr. Carlos J. Andrés Blasco



11.2. Consentimiento informado

- Anexo 4:

FUNDACION
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGIA

SERVICIO DE UROLOGÍA

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CRIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA COMPLETA O PARCIAL

HISTORIA CLÍNICA Nº

D/Dª
como paciente (o representante del paciente D/Dª
.....), de años de edad, con
domicilio en D.N.I. °

DECLARO

Que el Dr./Dra interlocutor principal con el
equipo asistencial (art. 10.7 L.G.S.), me ha explicado que es conveniente proceder, en mi
situación, a una
CRIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA, por padecer

La CRIOTERAPIA es un nuevo tratamiento, considerado no invasivo, para pacientes
diagnosticados de cáncer de próstata y consistente en la congelación de la glándula prostática.
De este modo se consigue congelar tanto las células cancerosas como las sanas, con la
intención de destruirlas. Se puede aplicar tanto de forma COMPLETA, aplicado a la totalidad de
la glándula prostática, ó PARCIAL de forma experimental, aplicada a la mitad de la glándula
afecta por el tumor, en este caso independientemente de los controles rutinarios, se deberán
realizar Resonancia Nuclear Magnética Prostática y Biopsias de Próstata anuales para
comprobar el estado histopatológico del lóbulo contralateral. Se trata de un tratamiento que se
administra a aquellos pacientes que, tras haber sido tratados con alguna modalidad de
Radioterapia (externa ó mediante implante de semillas en la próstata), presentan persistencia de
la enfermedad en el interior de la próstata, habiendo sido demostrado este hecho mediante
biopsia prostática, y no presentan enfermedad detectable fuera de la glándula prostática. Para
lograr la congelación dentro del cuerpo del paciente, se utilizan unas agujas especiales muy
finas que se introducen dentro de la próstata a través de la piel de la zona perineal (entre los
testículos y el ano). Para ello, el médico se ayuda de una rejilla graduada que permite la
colocación precisa de las agujas, de un ecógrafo transrectal para controlar la correcta colocación
de las mismas y una máquina de congelación de las puntas de las agujas, mediante el uso de
gas Argón comprimido en unas bombonas especiales. Esta máquina también permite calentar
las puntas de las agujas para descongelar la próstata y poder reiniciar un nuevo ciclo de
congelación. Para el calentamiento de las agujas se utiliza gas Helio comprimido.

Se trata de una técnica de tratamiento que se lleva a cabo en un quirófano, en condiciones de
asepsia y que requiere anestesia, general ó regional (raquianestesia), a criterio del
Anestesiólogo. La posición del paciente es la denominada "ginecológica" ó "de parto", tumbado
boca arriba y con las piernas flexionadas, abiertas y apoyadas en unos soportes especiales. En
esas circunstancias, se colocan las agujas de congelación a través de la piel hasta alcanzar la
próstata. El nº de agujas es variable, dependiendo del volumen prostático. Una vez insertadas y
verificada, con el ecógrafo, la correcta situación de las mismas, se procede a la congelación del
tejido prostático. La temperatura que se alcanza en el interior de la próstata llega a -40°,
temperatura que se considera adecuada para la destrucción y muerte celular. Tras unos minutos
con esa temperatura, se realiza el mecanismo inverso, es decir, se descongela la próstata
mediante el calentamiento de las agujas, para poder re-iniciar un 2º ciclo de congelación ya que
se ha demostrado que, con dos ciclos, se asegura la completa destrucción del tejido prostático.
Finalizado el procedimiento, se retiran las agujas y se coloca sonda vesical para evacuar la
orina, la cual la tendrá que llevar un mínimo de 14 días si bien, algunos pacientes, requieren
mantenerla más tiempo hasta poder orinar con normalidad. También es posible que precise la
colocación de un llamado "catéter suprapúbico", que es una variedad de sonda que se introduce
a través de la piel de la parte baja del abdomen, hasta la vejiga. De cualquier modo, en cuanto el
paciente puede orinar por la vía normal, se retiran las sondas. El alta hospitalaria, de no surgir
complicaciones, se suele efectuar entre las 24-48h después del procedimiento.

Posibles riesgos y efectos secundarios derivados del tratamiento.

La probabilidad de una reacción indeseable atribuida al tratamiento y que puede ocasionar un
riesgo real de muerte, es muy baja, estimándose en unos porcentajes de entre 0,04 y 0,06%.
En diversos estudios realizados para analizar la incidencia de la congelación prostática y de los
tejidos circundantes sobre la función eréctil, se ha establecido que, en mas del 85% de los
casos, la capacidad de erección desaparece y lo hace de un modo permanente. También se han
descrito recuperaciones de la erección a los 2-3 años tras la Crioterapia (alrededor de un 15%
de casos), con ayuda de tratamiento médico.

La posibilidad de sufrir pérdidas involuntarias de orina con los esfuerzos por efecto directo de la
congelación, ha sido cifrada en un 10% de casos por término medio, aunque hay trabajos que la
cifran en un 33% de casos y otros, en un 2%. Pueden requerir el uso de compresas. Las
pérdidas totales y permanentes, son mucho menos frecuentes. Siempre se puede recurrir al
implante de sistemas que mejoren o resuelvan las pérdidas (esfínteres artificiales, mallas sub-
uretrales, etc.), aunque ello requiera una intervención quirúrgica con anestesia general ó
regional. Algunos fármacos por vía oral, pueden ayudar a controlar las pérdidas.

Tras el tratamiento, alrededor de un 5% de los pacientes presentan imposibilidad de realizar
micciones de forma espontánea, lo que obliga a efectuar un sondaje de evacuación que puede
ser de corta duración (cuestión de días), ó requerir llevar dicha sonda varios meses. En algunos
casos, y al no recuperar la capacidad de orinar de forma espontánea, se puede hacer necesario
desobstruir la uretra mediante alguna técnica quirúrgica, que requerirá la administración de
anestesia general ó regional.

Se ha descrito, también, la posibilidad de expulsar a través de la uretra y con las micciones,
restos de tejidos destruidos por la congelación (llamados "detrítus"), en más de la mitad de los
casos. La expulsión de este material ocasiona, con frecuencia, molestias miccionales de tipo

irritativo e incluso infección de orina, fácilmente solucionable con tratamiento médico adecuado. En raras
ocasiones, los "detrítus" pueden requerir la extracción mecánica a través de la uretra.

Alrededor de un 10% de pacientes refieren dolor ó molestias en región perineal y/o en pene. Por lo general se
trata de un cuadro inflamatorio/derivado de la congelación de la musculatura del suelo pélvico. Responde
muy bien al tratamiento con antiinflamatorios. Del mismo modo, también se han descrito la aparición
de hematomas en pene y/o escroto que suelen desaparecer, espontáneamente, en pocos días.
Algunos evidencian hinchazón del pene que también suele resolverse espontáneamente.

La complicación más importante, pero también una de las menos frecuentes, es la aparición de
una fistula uretro-rectal ó vésico-rectal consistente en la formación de un trayecto que comunica
la vejiga ó la uretra con el recto, con el consiguiente paso de orina entre ambas estructuras.
Aunque algunas pueden resolverse colocando una sonda y manteniéndola unas cuantas
semanas, la mayoría suelen requerir una intervención quirúrgica con anestesia general ó
regional. La incidencia estimada de esta complicación se encuentra entre un 0 y 3% de casos.

Finalmente, entre otras posibles complicaciones que podemos denominar "menores" por su
importancia y su escasa incidencia se pueden citar: infección urinaria, estenosis
(estrechamiento) de uretra ó cuello vesical, orquiepididimitis (inflamación de testículos),
insensibilidad de la piel del pene y escroto, obstrucción intestinal. También se han descrito, en
algunos casos, ureterohidronefrosis (retención de orina en los uréteres por obstrucción temporal
de los orificios de drenaje a nivel de la vejiga), que suele ser temporal y, solo en casos
excepcionales, pueden requerir maniobras quirúrgicas de derivación de la orina retenida.
Todas las posibles complicaciones descritas pueden presentar cursos evolutivos no deseados,
agravándose estos por diversas causas hasta poder suponer, en casos excepcionales, riesgo
cierto de muerte. No obstante, las posibilidades de que ocurra esto son escasas.

**Es importante que sepa que, si Ud. ha sido sometido a tratamiento con radioterapia (tanto
externa como con implante de semillas), las complicaciones de la Crioterapia, tanto en
frecuencia como en intensidad, pueden ser mayores de las descritas en párrafos
anteriores.**

Cuales son los beneficios/ventajas esperados de este tipo de tratamiento.

Es importante que sepa y asuma que, nadie, nunca, le puede garantizar, de antemano, los
resultados esperados del tratamiento.

Los posibles beneficios incluyen:

- Control médico y bioquímico de su enfermedad.
- Poca probabilidad de complicaciones graves.
- Mínima pérdida de sangre, en comparación con la cirugía en los mismos casos.
- Posibilidad de repetir el procedimiento cuantas veces se considere necesario.
- Ingreso hospitalario de corta duración.
- Ausencia de heridas quirúrgicas ó puntos de sutura.

Alternativas de tratamiento

Como tratamientos alternativos en pacientes previamente sometidos a algún tipo de radioterapia
radical, podemos recurrir a la cirugía radical (Prostatectomía radical), al tratamiento hormonal
con intención de bloquear la síntesis de las hormonas masculinas, ó a adoptar una actitud
expectante de vigilancia estricta, sin administrar tratamiento. Hay que destacar que la cirugía
después de una radiación, es mucho más compleja y difícil que en casos no radiados. Por tanto,
las posibles complicaciones serán más frecuentes y graves.

En cualquier caso, tras la conversación con su médico, tiene todo el derecho a consultar con
cualquier otro especialista, para solicitar una segunda opinión y no tiene obligación alguna de
tomar una decisión, hasta que no esté totalmente seguro ó haya recabado cuanta información y
opiniones de especialistas, desee.

Finalmente debe saber, que puede usted revocar ó anular, en cualquier momento, el presente
consentimiento (si lo hubiese firmado) sin que nadie le pueda demandar ó hacer reclamación
alguna, ni ser perseguido judicialmente por cambiar de opinión.

He leído la información descrita arriba. He podido hacer preguntas sobre el tratamiento sugerido
y he comprendido las respuestas que me han dado. Por tanto, acepto ser tratado con Crioterapia
de acuerdo con la técnica médica adecuada, asumiendo la posibilidad de sufrir algunas de las
complicaciones inherentes a la misma.

Por ello, firmo el presente consentimiento.

Por ello, cumplidos que han sido los anteriores extremos, doy, libremente, mi
CONSENTIMIENTO, al tratamiento de CRIOTERAPIA EN CÁNCER DE
PRÓSTATA

En Valencia de de 2020.

Firma paciente Firma Testigo

Firma Facultativo D.N.I.:

(familiar o representante, en caso de incapacidad)

Fdo: Fdo:

Fdo: (Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos)

(Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos)

- Anexo 5:

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
ABLACIÓN PROSTÁTICA CON ELECTROPORACIÓN IRREVERISBLE
(IRE)**

D./dña.:
de años de edad,

Con domicilio en
y DNI Nº

D./dña.: Nombre y Apellidos de Edad años de edad,

Con domicilio en Domicilio y DNI Nº DNI I

En calidad de Representante legal, familiar o allegado de
Nombre y dos apellidos del paciente

DECLARO

Que el Doctor/a....., me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a una **ABLACIÓN PROSTÁTICA CON ELECTROPORACIÓN IRREVERISBLE (IRE)**

La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos.

En qué consiste

Mediante este procedimiento se pretende la destrucción, con intención curativa, del tejido tumoral que ha sido detectado en mi próstata. Se puede llevar a cabo como primera indicación o como rescate tras fracaso de otros tratamientos como la radioterapia. Se realiza mediante una sonda transrectal que permite la aplicación del tratamiento bajo control ecográfico. Mediante la colocación de unas agujas en la próstata para crear un campo eléctrico que induce la apoptosis. Durante el acto quirúrgico, a la vista de los hallazgos el cirujano puede tomar la decisión de no realizarla, porque la enfermedad está más avanzada de lo previsto o por dificultades técnicas.

El médico me ha explicado que el procedimiento requiere la administración de anestesia general o raquídea, de cuyos riesgos me informará el servicio de anestesia.

El médico me ha explicado que para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa especial que me sería comunicada en su momento, aunque es posible llevar a cabo la intervención sin una preparación completa.

El médico me ha advertido que el postoperatorio normal suele ser corto siendo el tiempo de ingreso habitual entre 24-48 horas. También me ha informado de que tendré que llevar sonda uretral o suprapúbica en un periodo de 24h hasta 2 semanas.

La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos y didácticos. Asimismo, los datos de su procedimiento y resultados pueden ser registrados en una base de datos para ser posteriormente tratados, conjuntamente con los procedentes de otros pacientes, con fines científicos, preservando siempre su naturaleza confidencial

Posibles efectos adversos

Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento. Entre estos últimos destacan: *no conseguir la ablación de la próstata; persistencia de los síntomas previos; hematuria o sangrado por la vejiga; dolor perineal o en el área prostática; aumento de la frecuencia urinaria y disminución del flujo urinario y, en ocasiones, retención aguda de orina que*

requerirán la colocación temporal de una sonda urinaria; infecciones de orina de diversa gravedad que pueden requerir ingreso para tratamiento antibiótico intravenoso; parálisis intestinal pasajera o persistente; peritonitis (infección de la cavidad intestinal) con resultados imprevisibles que pueden llegar a ser mortales; estenosis o fistulas intestinales que pueden requerir reintervención para su resolución con resultados imprevisibles, incluida la muerte. También hay riesgo de complicaciones permanentes como impotencia coeundi (alrededor de un 30%); incontinencia urinaria (alrededor del 2%), daño rectal y aparición de fistula rectal, que podría requerir para su corrección una intervención quirúrgica; estenosis de uretra y perforación vesical.

El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros...) pero pueden llegar a requerir una intervención quirúrgica de gravedad variable según el tipo de complicación y severidad.

También me ha explicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

En caso de padecer problemas de salud relevantes o estar bajo los efectos de cierta medicación de riesgo concomitante (antiagregantes, anticoagulantes, etc.) la probabilidad de experimentar complicaciones puede aumentar.

Riesgos personalizados

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer, teniendo en cuenta mis circunstancias personales, son Riesgos

Alternativas

El médico me ha explicado que las alternativas a la ablación prostática con Electroporación irreversible pueden ser la prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia prostática o ultrasonidos de alta intensidad (HIFU).

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones

CONSENTIO

que se me realice la **ABLACIÓN PROSTÁTICA CON ELECTROPORACIÓN IRREVERISBLE (IRE)**

En a de de 2.

Fdo: El/la Médico

Fdo: El Paciente

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

- Anexo 6:

CLIN1001 PCM301

IMPRIMIR EN FOLIO CON MEMBRETE

STEBA BIOTECH S.A.

IMPRESO DE CONSENTIMIENTO

Título del estudio: Un estudio europeo al azar, en fase 3, para evaluar la eficacia y la seguridad de TOOKAD ®Soluble para el cáncer de próstata localizado comparado con la vigilancia activa.

Referencia:

Nombre del investigador:

Por favor, rubricar las casillas

1.	Confirmando que he leído y entendido la hoja de información, versión 4.0, con fecha 28 de noviembre de 2011, para el anterior estudio y que he tenido la oportunidad de hacer preguntas.	
2.	Confirmando que he tenido tiempo suficiente para decidir si deseo o no ser incluido en el estudio.	
3.	Comprendo que mi participación es voluntaria y que tengo libertad para retirarme en cualquier momento, sin dar ninguna explicación, sin que esto afecte mi atención médica y mis derechos legales.	
4.	Comprendo que las secciones de cualquiera de mis notas médicas pueden estar a disposición de las personas responsables de STEBA BIOTECH, o de las personas designadas por STEBA BIOTECH o de las personas de las autoridades reguladoras donde resulte pertinente para mi participación en la investigación. Doy permiso para que estas personas tengan acceso a mis registros y, si es necesario, utilicen los resultados (incluidos gráficos, fotos u otros documentos audiovisuales) para su publicación científica o médica. También autorizo al cirujano a cargo del estudio a proporcionar a STEBA Biotech los datos sobre la evolución de mi enfermedad después del final del estudio y hasta 5 años después de la finalización de mi participación en el estudio.	
5.	Comprendo que los representantes del Promotor o las personas designadas por el mismo pueden asistir al procedimiento del tratamiento y les autorizo a estar presentes en el quirófano durante la operación.	
6.	Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito en la presente hoja de información.	
7.	Estoy de acuerdo en informar a mi médico de familia de mi participación en este estudio	

Una vez que haya rubricado todas las casillas anteriores, por favor complete lo siguiente, incluida la fecha

Nombre del paciente

Fecha

Firma

Nombre de la persona que recibe el consentimiento

Fecha

Firma

Si se presenta algún problema contactar con el equipo de investigación de FDV en 961 114 029 o con el equipo de guardia de urología a través de la centralita del hospital (961 114 000).

CLIN1001 PCM301 - PISCF - Version 4.0 ES_IVO 28 de noviembre de 2011

11.4. Cuestionarios

Anexo 7:

IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximadamente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que <i>apretar</i> o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D <input type="checkbox"/>	5.D <input type="checkbox"/>
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN IPSS TOTAL:

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

- Anexo 8:

CUESTIONARIO DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL (INTERNATIONAL INDEX ERECTILE FUNCTION, EN ESPAÑOL. IIEF-5)

Cuestionario IIEF-5

**Por favor, marque la respuesta que mejor le describe en las siguientes cinco preguntas:
En los últimos 3 meses:**

1. ¿Cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?	Muy baja o nula 1	Baja 2	Moderada 3	Alta 4	Muy alta 5
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?	Nunca o casi nunca 1	Menos de la mitad de las veces 2	La mitad de las veces 3	Más de la mitad de las veces 4	Siempre o casi siempre 5
3. Durante la relación sexual, ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	Nunca o casi nunca 1	Menos de la mitad de las veces 2	La mitad de las veces 3	Más de la mitad de las veces 4	Siempre o casi siempre 5
4. Durante la relación sexual, ¿cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?	Extremadamente Dificil 1	Muy difícil 2	Difícil 3	Algo difícil 4	Sin dificultad 5
5. Cuando intentó una relación sexual ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?	Nunca o casi nunca 1	Menos de la mitad de las veces 2	La mitad de las veces 3	Más de la mitad de las veces 4	Siempre o casi siempre 5

Puntuación total: _____

12. PÓSTER

TERAPIA FOCAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA: RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y FUNCIONALES A CORTO Y MEDIO PLAZO

Autor: Cristina Álvarez Garrido ¹

Tutor: Juan Luis Casanova Ramón Borja ²

¹ Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

² Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Servicio de Urología, Valencia, España



INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una neoplasia muy frecuente en la población general. Durante las últimas dos décadas el diagnóstico más temprano y la utilización masiva del PSA ha significado un claro aumento del diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo. Sin embargo, el sobrediagnóstico y sobretatamiento mediante tratamientos radicales cuestionan el manejo actual de la enfermedad y justifica el desarrollo de otras formas de actuar, como la vigilancia activa en grupos seleccionados, y en los últimos años, la **terapia focal**.

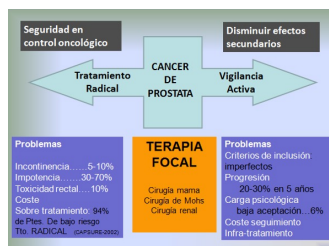


Figura 1: Terapia focal. Cortesía Fundación IVO. Servicio de Urología.

HIPÓTESIS

Actualmente, no hay consenso sobre qué técnica quirúrgica puede ser considerada el *gold standard* en esta patología. Siguiendo la tendencia de realizar cirugías mínimamente invasivas, planteamos que la terapia focal podría ser una opción válida para el tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Describir los resultados oncológicos obtenidos con las diferentes técnicas de ablación focal disponibles para el cáncer de próstata.

Objetivos secundarios:

- Analizar los resultados funcionales y el impacto de la terapia focal en la calidad de vida de los pacientes en comparación con los tratamientos radicales.
- Describir las complicaciones inmediatas tras el tratamiento y la necesidad de terapia de rescate.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio retrospectivo de 112 pacientes con cáncer de próstata intervenidos mediante distintas terapias focales entre abril de 2008 y marzo de 2021 en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO), todas ellas incluidas en Protocolos Europeos Prospectivos Multicéntricos. De éstos, 43 fueron tratados con Crioterapia, 61 con Electroporación irreversible (IRE) y 8 con Terapia fotodinámica dirigida vascular (TFD).

RESULTADOS

Análisis descriptivo:

Tabla 1: Edad, PSA y Volumen prostático al diagnóstico

Variable	Mediana (RIC)
Edad (años)	65,77 (59,59-71,95)
PSA (ng/ml)	5,86 (1,04-31,96)
Vol. Prostático (cm ³)	43,75 (30-60,25)

Tabla 3: Categoría clínica del tumor al diagnóstico

Variable	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T3c	T4	Puntuación
n (%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0,001

Tabla 2: IPSS y IIEF5 al diagnóstico

Variable	Mediana (RIC)
IPSS	10,96 (5-16)
IIEF5	17,92 (7-26)

Tabla 4: Grado de ISUP al diagnóstico

Variable	Total	Crioterapia	TFD	IRE	Puntuación
n (%)	112 (100%)	43 (38,4%)	61 (54,5%)	8 (7,1%)	0,001

Tipos de tratamiento focal



Figura 2: Tipo de tratamiento focal

La mediana de edad al diagnóstico fue de 65,77 años, la de PSA 5,86 ng/ml y la de volumen prostático 43,75 cm³ (Tabla 1). La media de IPSS fue de 10,96 y la de IIEF5 de 17,92 (Tabla 2). El 91,10% de los pacientes presentaron un estadio cT1c al diagnóstico y el 100% estadio ≤ cT2b (Tabla 3). El 91,10% de los pacientes presentaron ISUP ≤ 2 (Tabla 4).

De los 112 pacientes, un 31,25% fueron retratados mediante diferentes tipos de terapia, siendo la vigilancia activa la opción más frecuente, seguida de retratamiento focal. Según el tipo de terapia focal recibida, de los pacientes tratados inicialmente con Crioterapia un 13,5% requirió tratamiento post focal, un 39,34% de los tratados mediante IRE y un 62,5% de los tratados mediante Tookad (Tabla 5).

Tabla 5: Tipo de retratamiento en función de la terapia focal inicial

Tratamiento	Tratamiento post focal					
	Focal	LDN	RT	Observación	V. Activa	PTT
Crioterapia	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	37 (86,3%)
Tookad	3 (37,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)
IRE	8 (13,1%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	11 (18,0%)	37 (60,8%)
Total	12 (10,7%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	15 (13,4%)	77 (68,7%)

Respecto a la evolución de IPSS, a excepción del primer mes, los pacientes presentaron una mejoría progresiva en los síntomas urinarios (Figura 3). En la evolución de IIEF5, tras un empeoramiento inicial de la función eréctil, se observó una mejoría, aunque no alcanzando el valor previo al tratamiento (Figura 4). Al año, la media de IPSS fue de 9,11 y la de IIEF5 de 14,73.

Figura 3: Evolución de IPSS

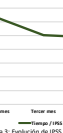


Figura 4: Evolución de IIEF5



Tabla 6: Complicaciones inmediatas tras las diferentes terapias focales

Complicaciones	Total	Crioterapia 43 (%)	TFD 61 (%)	IRE 8 (%)
RAO	5 (4,4%)	2 (4,7%)	1 (1,6%)	2 (2,5%)
Hematuria severa	5 (4,4%)	3 (6,9%)	0 (0%)	2 (2,5%)
Hematuria autocontrolada	20 (17,9%)	8 (18,6%)	2 (3,3%)	2 (2,5%)
ITU	5 (4,4%)	2 (4,7%)	1 (1,6%)	2 (2,5%)
Edema periorbital	1 (0,9%)	1 (2,3%)	0%	0%

Las complicaciones tras la terapia focal (Tabla 6) ocurrieron en un bajo porcentaje de pacientes.

Sólo un 8,33% de los pacientes requirieron tratamiento radical posterior (braquiterapia, prostatectomía, linfadenectomía o radioterapia externa) y la estimación de supervivencia libre de tratamiento radical a los 5 años de la terapia focal fue del 72,50% (Figura 5).

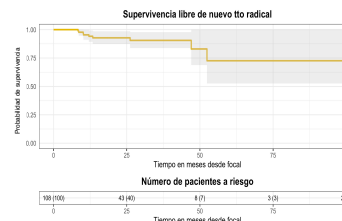


Figura 5: Estimación de supervivencia libre de tratamiento radical

CONCLUSIONES

La terapia focal puede ofrecer una opción terapéutica alternativa para el cáncer de próstata, tanto frente a tratamientos radicales como a la vigilancia activa en tumores de riesgo bajo e intermedio con un impacto menor en la calidad de vida, aunque la efectividad oncológica a largo plazo deberá evaluarse en futuros estudios.